

**Aus der Chirurgischen Klinik der
Universität Mainz
Direktor: Professor Dr.med.G.Brandt**

**Nebenwirkungen bei Verabfolgung von
Nebennierenrindenhormonen aus
chirurgischer Sicht**

**Inaugural Dissertation
zur Erlangung der
Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg
Universität Mainz**

**Vorgelegt von
Werner Sattel
aus Schifferstadt**

Mainz 1964

**Aus der Chirurgischen Klinik der
Universität Mainz
Direktor: Professor Dr.med.G.Brandt**

**Nebenwirkungen bei Verabfolgung von
Nebennierenrindenhormonen aus
chirurgischer Sicht**

**Inaugural Dissertation
zur Erlangung der
Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg
Universität Mainz**

Vorgelegt von

Werner Sattel

aus Schifferstadt

Mainz 1964

Referent

Privat-Dozent Dr. G. Heinemann

Korreferent

Professor Dr. G. Brandt

Dekan

Professor Dr. G. Kortling



Für die Überlassung des Themas und
die freundliche Unterstützung danke
ich Herrn Priv.Doiz.Dr.G.Heinemann.

Inhaltverzeichnis

	Seite
1.) Einleitung	1
2.) Wirkungsmechanismus	3
3.) Wirkung auf den Elektrolythaushalt sowie ihre Anwendung im Schock und Kollaps.	12
4.) Thromboembolische Komplikationen und Wirkung auf die Blutgerinnung.	28
5.) Die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf den Magen-Darmtrakt.	34
6.) Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf das Pankreas.	61
7.) Wirkung auf das Skelettsystem.	67
8.) Lokale Applikation von Cortison und Derivaten in Gelenke, Sehnenansätze, Muskeln usw.	75
9.) Schlußbetrachtung	84
10.) Zusammenfassung	85 a
11.) Literaturverzeichnis	86
12.) Lebenslauf	104

E I N L E I T U N G

Die Geschichte der Nebennierenrindensteroide ist wie CHAIN meint, der mit FLEMMING und FLOREY für die Entdeckung des Penicillins und seiner therapeutischen Wirksamkeit den Nobelpreis für Physiologie und Medizin 1945 erhielt, abenteuerlich. Er schildert in einem Vortrag anschaulich die Entdeckungsgeschichte der Steroidhormone. Auf diesem Gebiet waren besonders REICHSTEIN in Basel, KENDALL an der Mayo-Klinik, WINTERSTEINER und PFIFFNER (zuerst an der Columbia-Universität USA, und später bei Squipp und Park Davis) aktiv. HENCH an der Mayo-Klinik entdeckte von klinischer Seite aus, daß Cortison bei Arthritis die Schmerzen lindere. Er stellte auch später fest, daß es eine allgemein entzündungshemmende Wirkung hat. 1943 und früher wurden in Amerika nach CHAIN große Anstrengungen zur Entwicklung der Nebennierenrindenhormone gemacht, da Gerüchten zufolge (aus Deutschland) es diese Hormone den Piloten ermöglichen sollten, in großen Höhen zu fliegen. Als sich dieses Gerücht 1943 endgültig als falsch erwies, so berichtete CHAIN, hatte die amerikanische Regierung ihr Interesse an dem Hormon verloren und Geldzuwendungen eingestellt. Die Bemühungen amerikanischer Firmen auf diesem Gebiet haben dann später zur Weiterentwicklung und endlich zur Reindarstellung dieser Hormone (auf industriellem Gebiet) geführt. Heute basiert die chemische Synthese auf dem wichtigsten Ausgangsmaterial aller Steroid-

synthesen, dem in Mexiko gewonnen Pflanzensapogenin, Diosgenin, womit in großem Umfang die Synthese der Steroidhormone auf industriellem Gebiet zugänglich geworden ist, was früher in der Zeit um 1942/43 und später große Schwierigkeiten machte.

Wirkungsmechanismus

Von den heute über 40 bekannten Steroiden aus der Nebennierenrinde sind im Rahmen dieser Arbeit die in klinischer Verwendung angewandten Präparate Cortisol (Hydrocortison), Cortison, Corticosteron u.a. (Zusammenfassung der heute auf dem Markt befindlichen Nebennierenrindenhormone, siehe bei KUCHINSKY) von Bedeutung. Man findet in der Literatur oft die Unterscheidung zwischen Mineralo- und Glucocorticosteroiden; dabei handelt es sich lediglich um quantitative Wirkungsunterschiede der einzelnen Hormone, da sowohl die einen wie die anderen auf den Mineral- und den organischen Stoffwechsel einen Einfluß haben.

Die Corticosteroide werden in der Nebennierenrinde gebildet, wobei die einzelnen Rindenzonen folgende Hormone bilden:

Die Zona glomerulosa, die Hormone des Salz- und Wasserstoffwechsels, die Zona fasciculata, die Glucocorticoide und die Zona reticularis, die Androgene. Von besonderer Wichtigkeit ist die normale physiologische oder biologische Wirkung, wobei zwischen den einzelnen Hormonen Wirkungsunterschiede in mannigfacher Art bestehen. Wie schon erwähnt, überschneiden sich die Wirkung der Mineralcorticoide und Glucocorticoide.

Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel.

Unter Corticoideinfluß, Corticosteroideinfluß erhöht sich der Blutzucker und die Glycogenspeicherung der Leber. Die Stickstoffausscheidung wird erhöht, ebenso der Aminosäurespiegel des Blutes. Es kann eine Glycosurie auftreten, die eine Folge der Hyperglycämie darstellt oder ein präexistenter Diabetes kann verstärkt werden. Unter normalen Bedingungen kann aber der Inselapparat des Pankreas die Glucocorticoidwirkung unterdrücken.

Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel.

Corticoide wirken katabol, sie führen zu einer negativen Stickstoffbilanz, die von der Dosierung abhängig ist. Die katabole Wirkung und Intensivierung des Proteinstoffwechsels kann durch Verabreichung von Testosteron und von ihm abgeleitete Medikamente unterdrückt werden. Die Harnstoffausscheidung wird unter Corticoidwirkung erhöht.

Wirkung auf den Fettstoffwechsel.

Unter Nebennierenrindenhormonwirkung wird das subkutane Fettgewebe reduziert, außerdem besitzen diese Hormone fettmobilisierende Wirkung.

Wirkung auf den Elektrolyth- und Wasserstoffwechsel.

In den Nieren wird Natrium retiniert, Kalium und Wasser ausgeschieden. Am markantesten zeigt diese Wirkung das Aldosteron. In den Geweben wird im Muskel das extrazelluläre Natrium, Chlor und Wasser erhöht, das intrazelluläre Kalium und der Phosphorgehalt erniedrigt. In den Erythrozyten findet man Natrium erhöht, Kalium vermindert.

Histologisch-morphologische Wirkung auf verschiedene Organe.

Die Wirkung der Corticosteroide ist besonders auf das Mesenchym und seine Abkömmlinge gerichtet. Sie führen zu einer ausgeprägten Involution der lymphatischen Organe, was nach anfänglicher Erhöhung der Serumantikörper, später zu einem verminderten Serumantikörper Titer führt, besonders bei langer Behandlung am Knochen wird eine Osteoporose beobachtet. Beim Tier wird die Epidermis dünner, das Wachstum der Haare hört auf, die kollagenen Fasern werden in ihrer Form modifiziert. Im Blut wird durch Corticosteroide ein Abfall der eosinophilen Zellen gesehen, was im Thorntest als Funktionstest niedergelegt ist.

Einfluß auf reaktives Geschehen im Gewebe.

Corticotropin, Cortisol und Cortison sowie alle ihre Abkömmlinge zeigen mehr oder weniger einen hemmenden Einfluß auf die meisten entzündlichen Prozesse, seien sie allergischer, infektiöser oder toxischer Art, was in diesem Zusammenhang von größter Bedeutung ist.

Von denen, aus der Nebennierenrinde ins Blut ausgeschütteten genuinen Corticosteroiden wie Cortisol und Cortison zeigen die in letzter Zeit entwickelten synthetischen Steroide mit Corticoidwirkung von den obengenannten quantitative Unterschiede, die besonders den Natriumstoffwechsel, Kaliumdiurese, die anti inflammatorische Wirkung und die Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel betreffen. Diese Corticosteroide sind Prednison, Prednisolon, 6-Alpha-Methylprednisolon und 9-Alpha-Fluorcortisol, Triamcinolon, Dexamethason, Urbason u.a. In einer kurzen Übersicht sollen die hauptsächlichsten Nebenwirkungen der Nebennierenrindenhormone aufgezählt werden. Die speziellen Nebenwirkungen werden an Hand einer Literaturübersicht später geschildert.

- 1.) Cushingsyndrom.
- 2.) Gewichtszunahme.
- 3.) Störung des Elektrolythgleichgewichtes mit erhöhter Natriumretention und Kaliumverminderung im Serum und im Muskel mit erhöhter Kaliumausscheidung.
- 4.) Störung des Kohlehydratstoffwechsels in Form des Auftretens eines Diabetes.
- 5.) Ulcerogene Wirkung am Magendarm (Magen-Darm-Geschwüre können spontan perforieren).
- 6.) Psychische Reaktionen, wie Euphorien, seltener Depressionen.
- 7.) Erhöhte Blutkoagulation.
- 8.) Einfluß auf die Wundheilung.
- 9.) Aufflackern von ruhenden Infektionen z.B. Tuberkulose und Malaria.
- 10.) Wirkung auf die Hypophyse in Form einer Unterdrückung der Funktion des Hypophysenvorderlappens mit Atrophie der Nebennierenrinde.

(Tabelle nach H.E. BOCK)

Die Anwendung der Corticosteroide in allen Zweigen der Medizin hat ein so großes Ausmaß angenommen, daß außer den fest umrissenen Indikationen eine fast unübersehbare Zahl von Anwendungsbereichen die Übersicht sehr erschwert. Die Tatsache, daß differenzierte Substanzen dieser Art nicht nur ihre therapeutische Wirkung entfalten, sondern darüberhinaus bei längerer und unkontrollierter Anwendung sowie bei hoher Dosierung, außerdem bei Nichtbeachtung von Kontraindikation zu chirurgisch bedeutsamen Nebenwirkungen führen, soll im Rahmen dieser Untersuchung gezeigt werden, welcher Art diese Nebenwirkungen sind. Die Patienten werden nach aufgetretenen Nebenwirkungen häufig von anderen Fachdisziplinen dem Chirurgen zugewiesen, wobei es für ihn schwierig ist, einen zu einem Grundleiden hinzukommenden neuen Krankheitskomplex von chirurgischer Wichtigkeit, der ein chirurgisches sofortiges Eingreifen notwendig macht, zu unterscheiden.

Wie schwierig und problematisch es z.B. sein kann, ein Perforationsereignis bei Colitis ulcerosa als solches zu erkennen, wenn der Patient lange Zeit unter Nebennierenrindenhormonbehandlung gestanden hat, soll später gezeigt werden. Hier sei auch noch erwähnt, daß die Nebennierenrindenhormone außer den oben geschilderten Wirkungen einen deutlichen analgetischen Defekt entfalten. Der Einsatz der Corticosteroide in allen Zweigen der Medizin ist nicht mehr wegzudenken. Ihre Anwendung wird immer, auch bei noch so strenger Indikationsstellung und klinischer Kontrolle und Beobachtung zu Nebenwirkungen führen, die ein akutes Eingreifen von chirurgischer Seite oder eine chirurgische Behandlung notwendig macht.

Schäden durch Medikamente sind schon seit langer Zeit Gegenstand monographischer Abhandlungen, so von ALBAHRY (Paris 1953) "Maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutiques et accidentel", oder die seit 1953 erscheinenden Fortsetzungsbände über schädliche Nebenwirkungen von Medikamenten von L. MEYLER (Groningen) oder die von KUEMMERLE (Frankfurt) erschienene Monographie "Klinik und Therapie der Nebenwirkungen". Weiter hat sich 1961 der Deutsche Kongreß für innere Medizin mit diesem Thema befaßt und amerikanische Autoren (SARETT und Mitarbeiter) untersuchen vom chemischen Standpunkt aus Veränderungen am Cortisonmolekül vorzunehmen, um Nebenwirkungen weitgehend einzuschränken. Immer wieder wird auch von anderen Fachdisziplinen über die Gefahren der zeitgenössischen Medizin und der zeitgebundenen Therapie berichtet (RINTELEN). Interessant sind in dieser Hinsicht auch die Mitteilungen von GREER, der das Auftreten von Hirndruckzeichen nach prolongierter bis zu 1 1/2 Jahren dauernder Triamnicolonbehandlung bei Patienten im Alter von 3 1/2 - 19 Jahren sah. Alle hatten beiderseits eine Stauungspapille, erhöhten Liquordruck, klagten über Kopfschmerzen; 3 hatten eine doppelseitige Abduzensparese und 2 Gesichtsfeldveränderungen. Die Hirndruckzeichen traten nach Abschluß oder Reduzierung der Steroidbehandlung auf; pathogenetisch wurde angenommen, daß vorübergehend eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorlag; hierfür spräche, daß beim Morbus Addison Hirndrucksymptome auftreten können, die auf Cortison gut ansprechen. Man vermutet nach Tierversuchen an adrenalectomierten Tieren Permeabilitätssteigerungen der Blut-Hirnschranke und Änderungen des Ionentransportes bzw. der Ionenrichtung. SEHGAL und Mitarbeiter verabreichten Corticosteroide auch intra-

thecal und sahen keine Nebenwirkungen. Von pathologisch-anatomischer Seite wurde mehrmals über Cortison und seine Nebenwirkungen berichtet, so von BÄSSLER, der Leberzellnekrosen nach Steroidtherapie fand, weiterhin von JANSSEN, der die Morphologie und Pathogenese des Corticoidschadens im Tierversuch untersuchte. THALER fand eine tödliche Fettembolie bei Cortisonfettleber. Über Nebenwirkungen haben weiterhin berichtet BOCK, KELLING und FIEGEL sowie BOLAND und SCHOEN. Andere Fachgebiete berichten ausführlich darüber, so SIEGENTHALER und ISLER sowie SCHLIFFARTH und ZICHA. Aus dem gynäkologischen Fachgebiet berichtete WAGNER. Zur Anwendung in der Urologie besonders auch zur lokalen Anwendung berichtete MUND. Die Chemie und Pharmakologie der neuen Corticosteroide handelt BEIGLBÖCK ab und in einer kleinen Monographie gibt KAISER Indikationsgebiete zur Cortisonanwendung in Klinik und Praxis an. PÜRSCHLL, der stellvertretend für das Fach der Hautkrankheiten stehen soll, hat 176 Patienten mit konstitutionellem Ekzem oder mit Asthma bronchiale mit Cortison und Derivaten behandelt und fand:

- 21,5 % cushingartige Bilder
- 3,4 % Striä
- 1,7 % Akne
- 1,0 % Purpura
- 8,5 % Herz- und Kreislaufbeschwerden
- 3,9 % Störungen des Wasserhaushaltes und Ödeme
- 5,6 % Magenbeschwerden, Ulcus
- 21,0 % allgemeine Resistenzminderung (Infekte und Pyodermien)
- 0,5 % Thrombophlebitis und Embolien
- 20,4 % psychische Störungen
- 11,9 % keine Nebenwirkungen.

Außerdem trat in einem Fall eine Pneumonie auf, die einen schweren Verlauf nahm und durch einen Lungenabszeß kompliziert war. Von psychiatrischer Seite geht BLEULER auf das Problem ein und sagt, daß die unter Cortisonbehandlung auftretenden Psychosen unspezifischer Art seien und zwar handelt es sich in der Hauptsache um Psychosen von exogenem Reaktionstypus BONHOEFFERS. Nach seinen Angaben ist die Häufigkeit der psychischen Komplikationen bei Cortisonbehandlung sicher unter 5 % bei Cortisonbehandelten. Er meint sogar wahrscheinlich unter 1 %. Er sieht die Cortisonwirkungen nicht als direkte Wirkungen auf die Psyche an, sondern vergleicht sie mit anderen stoffwechselbedingten oder durch Stoffwechselstörungen ausgelösten Psychosen und meint, daß Cortison nur unter bestimmter Prädisposition eine Mitursache bei der Entstehung einer akuten Psychose eine Rolle spiele. Der Verlauf einer Cortisonpsychose sei klinisch endlich immer gutartig. Die Psychosen klingen nach Tagen, Wochen oder Monaten ab, und ein Übergang in eine chronische Psychose sei nie beobachtet worden. Häufiger als eine echte Cortisonpsychose sehe man eine Wirkung des Cortison auf die Psyche im Sinne einer Stimmungswirkung. Diese Stimmungswirkung sei bei einer Großzahl von Cortisonbehandelten bei genauer Untersuchung festzustellen. Ob es sich immer um eine euphorisierende Wirkung handelte, sei stark zu bezweifeln, da BLEULER sowohl Depressionen bis zu Selbstmordanwandlungen ebenso gesehen hat wie Verstimmungen verschiedenster Tönungen wie Gehässigkeit, Reizbarkeit, gespannte Erregung.

Die im Folgenden zur Aufzählung aus der Literatur kommenden Nebenwirkungen sollen nicht den Anschein erwecken, als ob von chirurgischer Seite die Anwendung der Nebennierenrindenhormone ganz zu verdammen sei, es soll aber darauf hingewiesen sein, welche Konsequenzen eine Einleitung einer Corticosteroidtherapie mit sich bringt, und daß eine verantwortliche und peinliche Überwachung des Patienten von Seiten des behandelnden Arztes unbedingt notwendig erscheint.

Wirkung auf den Elektrolythaushalt sowie ihre Anwendung im Schock und Kollaps.

Die in der Nebennierenrinde und zwar in der Zona glomerulosa gebildeten Corticosteroide, sowie analoge Substanzen, die später von diesen Steroiden abgeleitet wurden, haben einen komplexen Wirkungsmechanismus auf den Salz- und Wasserstoffwechsel. Sie werden allenthalben bei Schockformen jeder Genese, wie traumatischem Schock, cardiovasculärem Schock, beim toxischen Kollapsgeschehen angewendet, worüber sich widersprüchliche Meinungen ergeben. Insgesamt liegt ihre Bedeutung darin, daß ihre Wirkungen und Nebenwirkungen bei Operationen berücksichtigt werden, da sie zu mannigfaltigen Störungen Anlaß geben; es ist daher wichtig, ihre Nebenwirkungen zu erkennen. Im folgenden sei darüber berichtet.

Im Elektrolytstoffwechselgeschehen und im Wasserstoffwechsel sind die Retention von Natrium und die erhöhte Ausscheidung von Kalium und Wasser bedeutsam. Natrium wird durch die Nierentubuli rückresorptiert und Kalium ausgeschieden. Diese Grundeigenschaften des Hormones, die bei den verschiedenen Abkömmlingen verschieden stark ausgeprägt sind (siehe Tabelle) sollen im folgenden näher beleuchtet werden:

Documenta Geigy S. 461

Steroid	Na Retention	K- Diurese	entzündungs- hemmende Wirkung
Cortison	1	1	1
Cortisol	1 - 1,25	1	1 - 1,25
Prednison	keine	gering	3 - 5
1-Dehydrocorti- son Prednisolon	keine	gering	3 - 5
6-a-Methyl- Prednisolon	keine	gering	3 - 5
9-a-Fluorcorti- sol Triamcinolon	300-900	10-15	10 - 15
9-a-Fluor-16-a- Hydroxypredniso- lon, Dexametha- son	keine	gering	3 - 5
9-a-Fluor-16-a- Methylpredniso- lon	keine	gering	15 - 28

Aus der Tabelle ist weiterhin zu ersehen, daß versucht wurde, die Wirksamkeit der natürlichen Corticosteroide durch chemische Abwandlungen zu steigern und auf der anderen Seite unerwünschte Nebenwirkungen zu verringern.

Standen Patienten vor einer Operation unter Corticosteroidwirkung, sei es nun, daß sie wegen eines anderen Grundleidens z.B. einer Polyarthritits, einer Hauterkrankung oder einer Arthrose langfristig mit Corticosteroiden behandelt wurden, so kann sich ein Kaliummangel, ein Absinken des Kaliums im Serum, bemerkbar oder ausgebildet haben oder es besteht ein latenter nicht auf den ersten Anhub diagnostizierbarer Kaliummangel, der in seinem klinischen Ausmaß nicht zu erkennen zu sein braucht. Die neuromuskulären Symptome des Kaliummangels unter Corticosteroidtherapie müssen die allgemeine Muskelschwäche, die an den Beinen beginnt, eine Kurzatmigkeit durch Insuffizienz der Atemmuskulatur oder eine Abschwächung der Reflexe, eine verminderte elektrische Erregbarkeit, Apathie und Verwirrungszustände längst nicht erreicht haben. Auch die cardiovasculäre Wirkung des Kaliummangels im Sinne einer Verminderung der Kontraktionsfähigkeit des Myocard, Tachykardie, aurikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflattern, Blockbildung sowie eine Digitalisüberempfindlichkeit brauchen nicht ausgeprägt zu sein. Auch müssen Ekg-Veränderungen nicht vorhanden sein, da Abweichungen der Kaliumkonzentration in den Herzmuskelfasern und im Extrazellulärraum die elektrische Aktivität noch nicht so beeinflussen, daß der Mangel im Ekg. sichtbar zu werden braucht. Die Darmmotilität und die Peristaltik, die Erschlaffung der

Darmmuskulatur bis zum paralytischen Ileus ist sicherlich beim latenten Kaliummangel unter Corticosteroidtherapie nicht so ausgeprägt, wenn nicht zusätzlich noch Kaliumverlust durch Durchfälle und Sekrete in Erscheinung getreten waren. Es können viele Quellen des Kaliumverlustes aufgezeigt werden, die dann z.Zt. einer Operation oder nachher zu Nebenwirkungen führen. Kaliumverluste, die aus vorausgehender Behandlung und Krankheitszuständen abzuleiten sind z.B.: Chronisch unterernährte Patienten, Patienten, die lange erbrochen haben und gastrointestinale Verluste haben, Patienten mit langen Durchfallanamnesen; sie alle prädisponieren zu Kaliumverlusten. Aus dem älteren Patientengut sind die anzuführen, die wegen eines bestehenden Hochdrucks mit saluretisch wirkenden Substanzen behandelt wurden und nicht zuletzt sei nochmal nachdrücklich auf die Vorbehandlung mit Cortisonen oder ähnlichen Präparaten hingewiesen, die aus anderer Indikation wegen eines anderen Grundleidens gegeben wurden. Die Kaliumabnahme in der Zelle mag so latent verlaufen sein, daß z.Zt. eines operativen Stress, eines größeren operativen Eingriffes der Kaliummangel evident wird, zumal wenn die vorher aufgeführten Punkte, die zu einer latenten Kaliumausfuhr führen, wie Leberkrankheiten oder cardiale Insuffizienz vorgelegen haben. Verstärkt wird das Kaliumverlustsyndrom auch noch in den ersten Tagen nach der Operation nach einem vorübergehenden passageren, kurzzeitigen Kaliumanstieg, alles zusammen mag dann ein schweres Kaliumverlustsyndrom herbeiführen.

So fand z.B. POKLEKOWSKI und FLEISCHER unter seinem Patientengut Serumkaliumerniedrigungen bei 12 von 30 Patienten, wobei 3 Kranke eine ausgesprochene Erniedrigung des Serumkaliums hatten, die mit Prednison behandelt wurden.

HARTENBACH weist darauf hin, daß besonders bei Cushing-Patienten präoperativ und postoperativ auf eine peinliche Überwachung der Kaliumwerte zu achten ist, da häufig ein Kreislaufversagen durch eine Hypokalämie verursacht wird. Das liegt z.T. daran, daß zu Beginn der operativen Ära bei den Cushing-Patienten zu hohe Cortisolsubstitutionen postoperativ durchgeführt wurden. Bei Cushing-Patienten ist es bekannt, daß sie ja schon präoperativ häufig - außer in einem Eiweißmangel - auch in einem Kaliummangelzustand stehen.

Die Frage, ob im Schock oder Kollaps gleich welcher Genese, insbesondere was hier interessiert beim traumatischen Schock oder nach einem Operationsschock Cortisone, ACTH oder ihre Abkömmlinge verabreicht werden sollen, finden sich noch widersprüchliche Meinungen in der Literatur der letzten Jahre, obgleich es jetzt den Anschein hat, daß man sich in dieser Beziehung weitgehend geeinigt habe. Trotzdem ist die "Cortisonspritze" noch sehr weit verbreitet und es gehört zur Tagesordnung, daß verunfallte Patienten auf dem Transport in das nächstliegende Krankenhaus nichts anderes als eine Cortisonspritze mit auf den Weg bekommen in der irrigen Meinung, daß dadurch der Schock verhindert werden könne. Um in das Problem einzuführen, sei der Fall von

HALLER und KIRCHHOFF zitiert, die über einen post-operativen Kollaps als Folge einer steroidinduzierten Nebenniereninsuffizienz berichten. Dieser Fall zeigt, daß auch eine sorgsam durchgeführte Corticosteroidtherapie, neben den schon bekannten und schon aufgeführten Nebenwirkungen bei erforderlicher Überbeanspruchung der Nebennierenrinde in einer Stress-Situation, sei es nun eine schwere Infektion, Unfall oder Operation, zu Zwischenfällen führen kann:

Eine 36-jährige Patientin war 1958 in verschiedenen Kliniken stationär wegen eines Pemphigus vegetans (Hallopeau'sche Form) in Behandlung. 1946 war eine Armamputation nach Betriebsunfall vorausgegangen. Seit 1958 wurden mit hohen Dosen Nebennierenrindenpräparaten behandelt; die Patientin erhielt, wie die Autoren ermittelten:

Vom 8.12.58 - 14.5. 59	2 544	mg Delphicord
	560	mg Decortin
	116	mg Dexascheron
	1 440	E ACTH-Depot
" 1. 6.59 - 22. 8.59	6 327	mg Decortin
" 25. 1.60 - 5. 3.60	97,5	mg Fortecortin
sowie	240	E ACTH
" 19. 4.60 - 27. 5.60	142	mg Fortecortin
	300	E ACTH
" 16. 8.60 - 13.10.60	1 471	mg Ceteocord
sowie	510	E ACTH
" 12. 5.61 - 25. 5.61	195	mg Decortin
	310	E ACTH
" 27. 7.61 - 15.11.61	394	mg Urbason
	1 777,5	mg Decortin
	4	Depot-Injektionen von Urbason à 48 mg
	790	E ACTH.

Seit dem 24.11.1961 wurden in wöchentlichen bis dreiwöchentlichen Abständen 48 mg Urbason-Depot intramuskulär injiziert. Die Patientin zeigt im August 1961 sowie im November 1961 Zeichen eines Hypercorticismus mit cushingähnlichem Erscheinungsbild. Im Mai 1962 wurde bei ihr ein teils cystischer, teils derb höckeriger Ovarialtumor im Bereich der linken Adnexe während einer stationären Behandlung in Narkoseuntersuchung festgestellt. Wegen des erhöhten Operationsrisikos wurde die Patientin entlassen und zu kurzfristigen Kontrolluntersuchungen wieder einbestellt. Da der linksseitig getastete Adnexprozeß eindeutig größer geworden war, als sie wieder zur stationären Aufnahme am 25.7.1962 in die Klinik kam, wurde sie am 27.7.1962 laparotomiert. Die letzte Urbason-Depot-Injektion erhielt sie am 12.7.1962. 36 Stunden nach der Operation trat ein akuter Kreislaufkollaps auf, der trotz hoher intravenöser Hydrocortison und Prednisolongaben, Arterienol-Dauertropfinfusionen nicht mehr beherrscht werden konnte und zum Tode führte. Die Sektion hatte eine bis auf einen kleinen Rest verkleinerte rechte Nebenniere ergeben, die linke Nebenniere sei nicht mehr nachweisbar gewesen. Dieser Fall zeigt in krassem Ausmaß die Gefahr einer Langzeitbehandlung vor einer Operation. Die Autoren berichten nichts darüber, ob das Serumkalium im Bereich der Norm lag oder ob die Eiweißwerte im Bereich der Norm lagen. Sie berichten lediglich, daß nach dem Auftreten des Kreislaufkollaps 36 Stunden nach der Operation hohe Dosen Cortison verabreicht wurden. Dieser Fall beleuchtet weiterhin den Fragenkomplex, ob man nach so langer Vorbehandlungszeit einen zur Operation anstehenden Patienten nicht unter hoher Cortison-

medikation belassen sollte. Es stellen sich also folgende komplexe Fragen ein:

- 1.) Wie soll man sich bei Operationen verhalten bei Patienten, die unter Cortisonmedikation standen oder noch stehen.
 - a) Bei kurzzeitiger Medikation.
 - b) Bei langzeitiger Medikation.
- 2.) Soll in jedem Falle, wie anderenorts gefordert wurde und wie häufig von den pharmazeutischen Firmen in Prospekten suggeriert wird, bei sogenannten "gefährdeten" Patienten eine prae-, per- oder postoperative Cortisonmedikation durchgeführt werden, um einen Stress abzufangen.
- 3.) Soll man eine praeoperativ aus anderer Ursache begonnene Cortisonmedikation postoperativ weiterführen.
- 4.) Sollte grundsätzlich allen Patienten im hämorrhagischen oder traumatischen Schock Cortison verabreicht werden. Wenn ja, welche Vorteile hat dies oder welche Nachteile.

Zu Punkt 1) ist zu sagen, daß eine kurzzeitige Cortisonmedikation vor einer nicht beabsichtigten oder beabsichtigten Operation, wenn die Verabreichung nicht hohe und höchste Dosen erreicht hat, nach den bisherigen Erfahrungen keine nachteiligen Wirkungen auf den Elektrolythaushalt, die Wundheilung oder das

intra- oder postoperative Kreislaufverhalten haben. Die Gefahr ist in diesem Fall relativ klein, daß eine Atrophie oder eine Depression der Nebennierenrinde eingetreten ist. Anders liegen die Verhältnisse bei Patienten, die langfristig mit Cortison und ihren Abkömmlingen vorbehandelt wurden und die dann aus überraschender äußerer Ursache oder nach Plan zur Operation kommen. Hier stellen sich große Gefahren ein, wenn die Elektrolyte, insbesondere das Kalium nicht ausgeglichen sind, wenn die katabole Eiweißwirkung des Hormons nicht ausgeglichen wurde und wenn nicht sicher festliegt, ob während oder nach der Operation die Tüchtigkeit des biochemischen Abwehrmechanismus auf den unspezifischen Stress nicht mit Sicherheit ermessen werden kann. Hierzu ist Grundbedingung, diese Werte auszugleichen und sowohl vor als auch während der Operation gleich hohe oder höhere Dosen des verabreichten Cortisons unter antibiotischem Schutz zu geben, eine Therapie, die auch postoperativ weitergeführt werden sollte. Daß diesen Patienten ein erhöhtes Maß an Aufmerksamkeit während der intra- und postoperativen Führung gegeben werden muß, ist einleuchtend. Sicherlich sind diese Patienten mehr infektionsgefährdet, sie zeigen mehr als andere Kreislaufkrisen und ihr kataboles Verhalten im Stoffwechsel und ihre Elektrolytwerte bedürfen einer besonderen Beobachtung und notfalls einen schnellen und ausreichenden Ausgleich. Weiter ist zu sagen, daß dies zutrifft für Patienten, die aus dringenden und nicht aufschiebbaren Gründen operiert werden müssen. Andere Patienten, die unter langzeitiger Cortisonmedikation stehen und für die eine Operation geplant werden kann, sollte man, wenn dies möglich ist, sorgsam aus der Hormontherapie entlassen und nach Ausgleich aller wichtigen Stoffwechselwerte operieren.

Zu Punkt 2)

Ob besonders gefährdeten Patienten (Patienten der Alterschirurgie, Patienten in unterernährtem Zustand) während der Operation oder kurz vor der Operation Cortison verabreicht werden sollen, stellt sich in der Literatur unterschiedlich dar. HARTENBACH, NILSSON, ARNER und HEDNER zeigen in ihren Untersuchungen und Bestimmungen der Corticosteroide, daß unter der Operation die Ausscheidung im Urin oder ihre Konzentration im Plasma (oder ihre Bedingungen unter verschiedenen Formen der Narkose, wie Äther, Fluotane- oder Neurolept-Analgesie) in den meisten Fällen eine ausreichende Nebennierenrindenaktivität ergibt. So kommt NILSSON zu dem Schluß, daß sowohl Patienten über 70 Jahre als auch junge Patienten einen genügend hohen Anstieg der Plasmacorticosteroide zeigen, die nur geringe Variationsbreiten bei den verschiedenen Operationen und Narkosen aufweisen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine französische Forschergruppe, die bei chronisch Kranken eine unvermindert starke Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde fand. Diejenigen, die einer Cortisontherapie prae-, post- oder intraoperativ das Wort reden, wollen die Tüchtigkeit der endokrinen und biochemischen Abwehrmechanismen des Körpers auf einen unspezifischen Stress (zit. nach BLAND) verbessern. Sicherlich ist es schwierig, diejenigen Patienten herauszufinden, die eine sogenannte relative Nebenniereninsuffizienz nach chirurgischen Eingriffen aufweisen, ein Problem das HARTENBACH in ausgedehnten Untersuchungen des Plasma, Corticosteroid- und der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin untersucht hat. BLAND gibt eine Dosierung von ACTH 40 - 120 mg täglich 3 - 10 Tage lang von Cortison und Hydrocorti-

son von 12,5 bis 300 mg täglich 3 - 10 Tage lang an für diejenigen Patienten, bei denen der biochemische Abwehrmechanismus durch einen operativen Stress geschwächt worden sei. Gleichzeitig muß man in solchen Fällen berücksichtigen, daß sowohl der Wasser- als auch der Elektrolythaushalt scharf überwacht und die Wundheilung beobachtet werden sollte. Bei der oben angegebenen Dosierung seien Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt und in der Wundheilung nicht aufgetreten. Außerdem soll darauf hingewiesen werden, daß unter dieser oben angegebenen Hormontherapie Zeichen wie Fieber und Beschleunigung des Pulses sowie ein reflektorischer Muskelspasmus sowie Empfindlichkeit und Schmerzhaftigkeit maskiert werden und daß durch das Fehlen dieser Krankheitssymptome die in den ersten postoperativen Tagen auftreten können Komplikationen verschleiert und verwischt werden. Was die Verabreichung dieser Medikamente im Schock angeht, meint BLAND, daß diese Hormone kaum einen Platz im Therapieplan einnehmen.

HARTENBACH gibt auf Grund seiner ausgedehnten Erfahrungen mit katabolen Hormonen insbesondere deren Ausscheidungsgrößen bei den verschiedenen Krankheitsbildern folgende Indikation und Gegenindikation für die Anwendung an:

- 1.) Akute Blutdruckabfälle, die sich nicht durch Volumenauffüllung, durch Ausgleich eines Elektrolytdefizites und Beseitigung des Sauerstoffmangels beheben lassen.

- 2.) Erschöpfungszustände durch Unterkühlung.
- 3.) Allergischer Schock.
- 4.) Adrenalektomien.
- 5.) Inoperables Carzinom.
- 6.) Postoperative Phase bei unmittelbar vorangegangener Cortisonbehandlung.

Unter den Kontraindikationen führt HARTENBACH auf:

- 1.) Unfallschock, bei mangelhafter Volumenauffüllung.
- 2.) Unfallbedingte Schädeltraumen.
- 3.) Unfallbedingte Hirnödeme.
- 4.) Stadium der prae- und postoperativen Substitution.
- 5.) Erholungsphase eines jeden Leidens, so auch die nach einer Operation.

In ausführlichen Untersuchungen weist jedenfalls HARTENBACH darauf hin, daß eine routinemäßige Anwendung von Cortison und seinen Derivaten beim Unfallschock nicht begründbar ist. Da die Nebennierenrinde auch bei großen Stress-Situationen in der Lage ist, die notwendigen oder erforderlichen Cortisolmengen zu produzieren. AHLEFELD, FREY und HALLAGYI empfehlen Corticosteroide nur in Sonderfällen, da man bei adäquater Therapie, wie sie die neuzeitliche Schocktherapie darstellt, ohne diese Medikamente auskommt. Zu diesem Thema seien auch noch die Arbeiten von STURM und BUCHBORN zitiert, die insgesamt zu ähnli-

chen Ergebnissen kommen. STURM untersuchte das Verhalten der Katecholamine bei Operationen mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs. In dieser Untersuchung wurden hohe Katecholaminausscheidungen im Urin auch bei Patienten gefunden, die postoperativ in einem nicht zu beherrschenden Kollaps gerieten. Hier wird die Verbindung zwischen der Ansprechbarkeit der Gefäßwand im Kollaps für die Amine Adrenalin und Noradrenalin in ihrer Abhängigkeit vom Jonenmilieu der intra- und extrazellulären Natrium und Kaliumgehalte sowie der Einregulierung dieser Verhältnisse durch Hormone der Nebennierenrinde diskutiert. Bekannt sind Untersuchungen, wonach Glucocorticoide und Mineralocorticoide die Ansprechbarkeit der Gefäßwand auf Katecholamine steigern. Diese Stoffe, die DUESBERG als "Basisstoffe der Gefäßfunktion" bezeichnet hat, spielen in der Schock- und Kollapstherapie eine sicherlich große Rolle. Inwieweit sie aber in der Tat zur Anwendung in der Schock- und Kollapstherapie kommen sollten, finden sich widersprechende Meinungen, die aber nach der Literatur der letzten zwei Jahre zu schließen, immer mehr in die Richtung einer Nichtanwendung von Corticosteroiden im Schock- und Kollaps tendieren. Hierzu sagt BUCHBORN, daß kein Grund zum Gebrauch dieser Substanzen vorliege, in der Annahme, daß eine Nebenniereninsuffizienz vorläge. Als Ausnahme läßt BUCHBORN lediglich eine bekannte Nebenniereninsuffizienz, die einer Nebennierenrindenhormontherapie bedarf, gelten. Er verspricht sich insgesamt nicht viel von der generellen Anwendung von Corticosteroiden im Schock, da weder pathophysiologisch diese Therapie ausreichend geklärt ist, noch die "angeblichen Therapieerfolge"

hinreichend allein durch die Hormonwirkung geklärt werden können. Allein die heute bekannten stoffwechselwirksamen Veränderungen im Schock und ihre pathophysiologische Auswirkung sprechen gegen eine generelle Anwendung der Nebennierenrindenhormone bei diesem Krankheitszustand.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt EUFINGER; er zitiert die Autoren KAISER, KNEBEL, JUST und LOSKANT, die für eine Verabfolgung von Cortisonpräparaten bereits am Unfallort zur Behandlung des Schocks sind und diese Therapie empfehlen. Autoren, wie AHNEFELD und ALLGÖVER sowie HARTENBACH lehnen die Behandlung ab. HARTENBACH kommt zu der Feststellung, daß an erster Stelle eine Auffüllung der Blutbahn mit koloidosmotischen und sonstigen Infusionslösungen stehen sollte, wenn kein Plasma und kein Blut vorhanden ist. Ein wichtiges Augenmerk legt HARTENBACH auf die Stabilisierung des Eiweiß-, Elektrolyt- und Wasserhaushaltes und führt aus, daß die Anwendung von Cortison und dessen Derivaten in seiner Klinik zur Verhütung oder Bekämpfung eines Unfallschockes eine untergeordnete Rolle spielen und ihr Nutzen fraglich erscheint. Er gibt nur bei schwersten mechanischen, toxischen oder termischen Verletzungen 25 - 20 mg Prednisolon. Die Forderung nach einer routinemäßigen Anwendung von Cortison bei jeder Unfallverletzung (Unfallort) ist nach seinen Erfahrungen abzulehnen. Das würde auch bedeuten, daß evtl. eine geordnete Schocktherapie, die nur in Flüssigkeits-, Plasma- und Plasmaexpander- verabreichung, Sauerstoffzufuhr, Schmerzausschaltung u.a. bestehen kann, vernachlässigt würde. Hier sei auch der Fall von CURNAND zitiert (VII. Internat. Kongreß für innere Medizin 1962 in München),

wo zufällig die Möglichkeit bestand, alle Kreislaufgrößen bei einem Menschen vor und nach einem Unfall zu untersuchen und wo gezeigt werden konnte, daß Steroidgaben (50 mg Gesamtextrakt) keine Änderung der pathologischen Befunde erbrachte; die pathologische Befunde besserten sich erst nach Infusion von 2 Liter Blut.

Die oben erwähnte französische Forschergruppe um MONSAINGEON kommt insgesamt zu ähnlichen Ergebnissen wie HARTENBACH u.a. MONSAINGEON kommt bei der Beurteilung der Nebennierenrindenfunktion, bei langdauernden chirurgischen Eingriffen zu dem Schluß, daß der Organismus einen gewissen Konsum an Corticoiden aufweist und im übrigen eine bemerkenswerte Anpassung bei gesunden Nebennieren in allen Lebensaltern und auch bei allen schweren Erkrankungen stattfindet. MONSAINGEON konnte keine eigentliche Insuffizienzzeichen in Form einer Erschöpfung des Organes beobachten. Nach seinen Untersuchungen erfolgte die Sekretion der geprüften Corticoide mit Leichtigkeit. Im Stadium der Hypersekretion habe er keine vermehrte Inaktivierung festgestellt. Die im Stadium der Hypersekretion auftretenden Schwierigkeiten bei der Behandlung dieser Patienten zur Korrektur der katabolen Stoffwechsellage, seien aber durch ausgewogene und peinliche Substitution zu umgehen. Die Führung der Stoffwechsellage durch Verabreichung anaboler Substanzen, Eiweiß, Fett usw. stehe hier im Vordergrund.

Insgesamt dürfte die Frage nach der optimalen Therapie des Schock oder Kollapses insbesondere im Hinblick auf die dabei auftretenden komplexen Stoffwechselvorgänge heute insoweit abgeklärt sein, daß im Vordergrund der Therapie die Auffüllung des Volumens, der Ersatz der Elektrolyte an erster Stelle stehen müssen. Die in Tierexperimenten gefundene verbesserte Ansprechbarkeit des Gefäßsystems auf Adrenalin und Noradrenalin durch den "Basisstoff" Cortisol (DUESBERG) bedarf in der Humanmedizin insofern keiner Substitution im Schock, als dabei eine genügend hohe Sekretion der Nebennierenrinde gefunden wurde. Überdies ist die Verabreichung eher nachteilig durch die hormonelle Stoffwechselwirkung der Nebennierenrindenhormone im Sinne ihrer katabolen Funktion und ihrer Kaliumausscheidung.

Thromboembolische Komplikationen und Wirkung auf die Blutgerinnung.

Bei der heute üblichen und vielerorts durchgeführten "differenzierten Therapie" sollte das Augenmerk des behandelnden Arztes, besonders wenn es sich um eine Langzeittherapie mit Nebennierenrindenhormonpräparaten handelt, ganz speziell auf die Nebenwirkungen des angewandten Medikamentes richten. Das gilt auch für die Blutgerinnungsfaktoren, die unter einer Nebennierenrindenhormontherapie Veränderungen unterworfen sind, Veränderungen, die unter Umständen zu Komplikationen führen können. Im Zeitalter der differenzierten Therapie, in dem Abwandlungen alter oder altbekannter Krankheitsbilder bekannt geworden sind und in einem Zeitalter, in dem es iatrogene Krankheitsbilder, wie Pilzpnemonien, pseudomembranöse Enterocolitiden, reaktive Sepsis, reaktivierte Tuberkulosen durch Cortison ausgelöst, gibt, sollte darauf geachtet werden, daß dieser Liste von neuen Krankheiten nicht noch weitere hinzugefügt werden.

Auf der I. internationalen Tagung über Thrombose und Embolie in Basel 1954 untersuchte CHWALLA die Bedeutung des Hyperadrenalismus für Thrombose und Embolie. Der Autor untersuchte die Nebennieren Verstorbener folgender Konstitutionstypen: Essentielle Hypertoniker, an Arteriosklerose Verstorbene, hochgradige Fettsüchtige, bärtige Frauen, Diabetiker, Männer mit starker Stammbehaarung, Männer mit apoplektischem Habitus. Bei diesen Verstorbenen fand er in hohem Prozentsatz Nebennieren-

adenome, Hyperplasie und abnorm große Nebennieren. Diese Ergebnisse, von der reinen Morphologie abgeleitet, besagen, daß unter dem Einfluß der Hyperfunktion der Nebenniere (anatomisches Substrat in Form von Adenomen, adenomatösen Hyperplasien der Rinde) eine auffällig häufige Thrombose und Embolie auftreten. Zusammen mit den klinischen Befunden einer Hyperkoagulämie unter Cortison, insbesondere herausgearbeitet durch die Arbeiten von COSGRIFF, meint der Autor einen sicheren Zusammenhang zwischen Hyperadrenalismus und Thrombose zu sehen. PRIESEL (zit. nach CHWALLA) sah eine 37-jährige Cushing-Patientin mit einer spontanen Thrombose der Vena iliaca communis mit nachfolgender Lungenembolie, an der sie erlag.

In diesen Rahmen passen auch die Untersuchungen von CALTABIANO und CAGIANELLI, die den Einfluß von Cortison und Prednison auf die Blutgerinnung untersuchten. Sie kommen zu dem Schluß, daß, wenn auch für lange Zeit Cortison und Prednison verabreicht wurde, keine wichtigen und schwerwiegenden Veränderungen der Blutgerinnung verursacht werden und diese Therapie an sich keine Gefahrenquelle für den Patienten bedeutet, mit der Einschränkung, daß keine zu hohen Dosen angewandt werden. Trotzdem konnten sie nicht ausschließen, daß bei prädisponierten Patienten die Corticosteroide eine Thrombose begünstigen können. Sie meinen, daß eine Thrombose unter Prednisonbehandlung oder Cortisonbehandlung relativ selten vorkäme, wie die klinische Erfahrung zeigt. Bei sehr hoher Dosierung fanden sie eine Gerinnungszeitverkürzung und deutliche Verminderung der Ansprechbarkeit von Heparin. Sie folgern, mög-

lichst niedrig zu dosieren, dann sei die Thrombose-rate niedrig. In ihren Untersuchungen bestimmten sie Gerinnungszeit, die Rekalzifizierungszeit und die Prothrombinzeit vor und nach Prednisonverabreichung und führten den Heparintoleranztest aus. Die Untersuchung eines Cushing-Patienten von OZSOYLU, STRAUSS und DIAMOND, die Gelegenheit hatten, einen Patienten mit einem Cushing-Syndrom vor der bilateralen Adrenalektomie zu untersuchen, soll hier noch erwähnt sein. Sie fanden die Werte des Quicktestes, die Thromboplastinzeit und den Thromboplastingenerationstest verkürzt. 14 Tage nach bilateraler Adrenalektomie waren die Werte des Quicktestes der Thromboplastinzeit und des Thromboplastingenerationstestes normalisiert. Bei einer Untersuchung an Hämophiliekranken, die unter hohen Dosen von Corticosteroiden standen, fanden sie, ebenso wie bei Gesunden, einen Anstieg des Antihämophiliefaktors, der wenige Tage nach Absetzen der Medikation wieder auf den Ausgangswert zurückging. Daneben kam es auch wieder zu einer Verkürzung der Quickzeit und bei den Hämophiliekranken zu einer Verkürzung der partiellen Thromboplastinzeit. Die Autoren nehmen an, daß die Corticosteroide einen gerinnungsfördernden Effekt besitzen, der unabhängig von der Beeinflussung des Antihämophiliefaktors wirksam wird und dessen Mechanismus noch unbekannt ist. Aus dem Jahre 1956 stammen die Untersuchungen von GÜNTHER und KIEFER, welche das Verhalten der Blutgerinnungsfaktoren unter Anwendung von Cortison und Prednison prüften. Die Autoren untersuchten das Verhalten der Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor V, Faktor VII und V. Sie stellten in der Mehrzahl der Fälle eine Konzentrationssteigerung aller oder isolierter Faktoren fest. Allgemein kann gesagt werden,

daß die Konzentrationszunahme unter der Cortisonbehandlung im Plasma eine erhöhte Thromboseneigung verursacht, es müssen aber wohl noch zusätzliche Faktoren mit hinzu kommen, wie Gefäßwandschädigung oder Veränderung in den Strömungsverhältnissen, bis es zu einer Thrombose kommt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam DAHN 1955. Er fand unter Cortison eine Hyperprothrombinämie, Hyperaccelerin- und Hyperkonvertinämie bei Verkürzung der Blutungs- und Gerinnungszeit sowie Zunahme der Thrombozyten. Depotcortison hätte einen geringeren Einfluß auf das Gerinnungssystem. Er mißt der Hyperkoagulämie des Blutes eine größere Bedeutung zu, da sie noch Tage nach Absetzen des Mittels anhält und nach andauernder Therapie zu thromboembolischen Komplikationen führen kann. Ein ausgezeichneter Überblick über die Veränderungen im Sinne einer Verkürzung der Gerinnungszeit des Heparintoleranztestes sowie der Konzentrationserhöhungen der Faktoren I, II, V und VII, des Quicktestes, ebenso wie die Zunahme der Faktoren VIII und IX findet sich mit reichlich Literaturangaben bei KUEMMERLE in "Klinik und Therapie der Nebenwirkungen", Stuttgart 1960.

COSGRIFF (zit. nach KUEMMERLE) sah 40 thromboembolische Komplikationen bei 700 mit Cortison behandelten Patienten. SIEGENTHALER und ISLER beobachteten 12 Fälle mit thromboembolischen Komplikationen im Verlauf der Cortisontherapie. Unter 12 Fällen handelt es sich bei 7 um neoplastische Erkrankungen, bei 5 um nichttumoröse Erkrankungen. In 10 Fällen wurde die massive Lungenembolie autoptisch gesichert, der Fall 10 zeigte klinisch eine typische Lungenembolie

Der Fall 4 eine Thrombophlebitis am rechten Unterschenkel mit Lungeninfarkt. Die Behandlungsdauer mit Prednisolon, Hydrocortison und Cortison betrug minimal 5 Tage bis maximal 6 Wochen, die Dosis lag bei 20 mg bis 100 mg/pro die. Die tierexperimentellen Befunde von PAYLING-WRIGHT (zit. nach SIEGENTHALER), die die Fibroblastentätigkeit im Thrombus nach ACTH unterdrückt sahen, so daß der entstehende Thrombus mangelhaft an der Gefäßwand fixiert ist, stützen die Erfahrungen von COSGRIFF und SIEGENTHALER. Von pathologisch-anatomischer Seite aus veröffentlichte SELBERG 1963 6 Fälle von Thromboembolien unter Cortison. Insgesamt kann zu dem Problem der thromboembolischen Komplikation unter Cortison gesagt werden, daß mit Sicherheit Veränderungen im Blutgerinnungssystem unter Langzeittherapie entstehen, daß diese aber nicht in jedem Fall zur Thrombose oder Thromboembolie führen müssen. Es ist sicherlich so, daß dazu noch zusätzliche Faktoren kommen müssen, wie Verlangsamung der Blutströmung, Gefäßwandschäden, belastende Stress-Situation, wie Operationen, Fieber und Eindickung des Blutes, Flüssigkeitsverlust durch Fisteln, Magensonde usw. Alle diese Faktoren zusammen mögen die Thrombose und die Thromboembolie begünstigen. Die Einzelbefunde der verschiedensten Autoren, wie CHWALLA, SIEGENTHALER, COSGRIFF und DAHN sowie OSZOYLÜ sowie CALTABIANO mögen die Bedeutung, die hinter einer Langzeittherapie mit Corticosteroiden steht in Richtung auf thromboembolische Komplikationen beleuchten. Hier sollen auch 2 Arbeiten erwähnt werden, die zum Verständnis der Blutgerinnungsveränderungen eventuell beitragen könnten. So fand BÄSSLER Lebernekrosen nach Steroidtherapie bei Leberzirrhosepatienten in Form areaktiver hämorrhagischer Nekrosen in regeneratorschen Pseudolobulie

nach hoher Prednisolonanwendung. Er führt die Bevorzugung dieser Leberbezirke auf den vulnerablen Stoffwechsel dieser Parenchymanteile zurück und nimmt an, daß der Abbau der Corticosteroide und ihre Elimination aus geschädigten Leberepithelien verlangsamt erfolgt, so daß pathologische Stoffwechselprodukte eine Enzymstörung im Fermentsatz der Zelle hervorrufen und die Nekrosen verursachen. Der Befund von Leberzellnekrosen, so ließe sich deuten, muß nicht in allen Fällen von Langzeittherapie oder überhaupt von Cortisontherapie auftreten, man darf aber vermuten, daß durch die Cortisontherapie bei entsprechender Disposition eine vermehrte Freisetzung von Blutgerinnungsfaktoren aus dem Leberparenchym in das Blut stattfindet, wobei es nicht unbedingt zu Leberzellnekrosen gekommen sein muß. Es könnte sich analog um Veränderungen handeln, wie man sie bei Rechtsherzversagen und Stauung im kleinen Kreislauf kennt, wo ebenfalls eine Vermehrung des Gerinnungspotentials und eine Vermehrung einzelner Blutgerinnungsfaktoren festgestellt wurde. Außerdem ist denkbar, daß bei Verfettung der Leber unter der Cortisontherapie vermehrt Blutgerinnungsfaktoren in das Blut eingeschwemmt werden. Hier sei die Arbeit von HILL (zit. nach THALER) zitiert, in der nach Cortisonlangzeitbehandlung (80 mg Prednison und 200 mg Hydrocortison täglich) bei einem 9-jährigen Mädchen wegen rheumatischer Myocarditis nach 2 1/2-monatiger Behandlung der Tod eintrat und die Obduktion eine stark verfettete 1 500 g schwere Leber ergab. THALER teilt diesen Fall im Hinblick der Entstehung einer Fettembolie bei Fettleber mit. Insgesamt lassen sich also Befunde und Daten zusammentragen, die vermuten lassen, daß das komplexe Geschehen im Stoffwechsel nach Cortisontherapie mit Sicherheit einen Einfluß auf das Blutgerinnungssystem ausübt und daher Vorsicht am Platze ist.

Die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf den Magen-Darmtrakt.

Auf dem 2. Weltkongreß für Gastroenterologie in München 1962 bezeichnete LAMBLING das Ulcus als Ausdruck einer Diatese, deren Ursache in einem psycho-neuro-humoralen Ungleichgewicht zu suchen sei. In diesem Sinne ist es auch verständlich, daß in der letzten Zeit zur Klärung der Pathogenese des Ulcus immer mehr endokrine Faktoren herangezogen wurden, wobei die Rolle der Nebennierenrindensteroidoide eine sicherlich nicht unbedeutende Rolle spielen. Im folgenden soll die Wirkung der Nebennierenrindensteroidoide auf den Magen-Darmtrakt und insbesondere ihre Nebenwirkungen, die zu chirurgischem Eingreifen zwingen, abgehandelt werden.

Angaben, wie die von GRAY, wonach bei Behandlung von Polyarthritikern, die Komplikationen bis auf 30 % ansteigen, beleuchten das Problem der Gluccocorticoidtherapie in Hinsicht auf die Entstehung von Magengeschwüren. So gab auch HENDERSON auf 1 440 Patienten 5,3 % Ulcusentstehung an, die Rheumaliga der USA 6,6 %, FREIBERGER, KAMMERER, RIVELIS fanden bei 144 Patienten mit chronischer Polyarthrititis bei Cortisonbehandlung mit regelmäßiger röntgenologischer Untersuchung des Magen-Darm-Traktes in 31 % peptische Ulcera, während eine kleine Kontrollgruppe nur 9 % Geschwüre aufwies.

In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage, welche pathogenetischen Faktoren zur Entstehung des Gastroduodenalulcus führen und inwieweit die alten oder neueren Theorien mit in die Pathogenese der Ulcuserkrankung durch Glucocorticoide eingebaut werden können. Die Entzündungstheorie nach CRUVELHIER, die Gefäßtheorie nach VIRCHOW, die Säure- oder Ätztheorie nach GÜNZBURG, 3 Theorien, die weite Anerkennung und Verbreitung gefunden haben, können nur teilweise zur Erklärung herangezogen werden. Am ehesten davon die GÜNZBURG'sche Theorie. Ein weiteres Problem sind die verschiedenen pathologisch-anatomisch beschriebenen Ulcusformen, die in ihrer Pathogenese von einem Stress (Stress-Ulcus nach SELYE) ausgehen, das Altersulcus, das Ulcus bei Eiweißmangel und bei endokrinen Störungen, das Ulcus beim Zollinger-Ellison-Syndrom, bei welchem außer einer starken Hypersekretion und rezidivierenden Ulcera im Magen nicht insulinproduzierende Inselzelladenome des Pankreas gefunden werden. Eine andere Ulcusform ist die bei Hyperparathyreoidismus, wo die Koinzidenz mit einem Ulcus ventriculi statistisch sicher ist.

Alles in allem darf gesagt werden, daß die Ulcuserkrankung durch eine Übererregbarkeit des Nervus vagus und eine gesteigerte nervöse Phase der Magensekretion und der Säuresekretion sowie vielleicht die größere Anzahl säurebildender Zellen bei Ulcusduodeni-Kranken eine Rolle spielt. Alle diese Verhältnisse sollen nun im Hinblick auf die Corticoidverabreichung näher beleuchtet und aus der Literatur zusammengestellt werden. Die Literatur über dieses Thema ist riesig groß und die experimen-

tellen Arbeiten und Studien über dieses Gebiet fast nicht zu übersehen. Zuletzt haben in zusammenfassenden Darstellungen MENGUY, ROBERT und NEZAMIS sowie LIPSON berichtet. Interessant sind die Untersuchungen von MONSAINGEON sowie von KONRAD und WEDELL. Die postoperativen Magen-Duodenalgeschwüre (KONRAD und WEDELL) sowie Auftreten von Ulcera bei chronisch Kranken, die MONSAINGEON und Mitarbeiter fanden und diese auf einen inneren "Hypercorticoidismus" und nicht auf eine iatrogene Ursache zurückführen.

Zuerst seien aber nun die experimentellen Befunde geschildert, die bei Glucocorticoidverabreichung auf die Magensekretion und Magensalzsäure gefunden wurden. Zu der GÜNZBURG'schen Säure-Pepsin-Theorie des Magen- und Duodenalulcus, für die viele Argumente sprechen, z.B. das praktisch seltene Vorkommen und Zusammentreffen von Duodenalgeschwüren bei der ADDISON'schen Erkrankung, die Häufigkeit bei Zuständen mit hohen Säurewerten im Magensaft, z.B. beim Zollinger-Ellison-Syndrom, weiterhin die Tatsache, daß Duodenalgeschwüre nach chirurgischer Behandlung mit Herabsetzung der salzsäureproduzierenden Zellen und Entfernung des Magenantrums ausheilen und außerdem die experimentellen Befunde, daß bei Hunden Duodenalgeschwüre erzeugt werden können, wenn von außen HCl in das Duodenum eingeführt wird. Bekanntlich läuft die Regulation der Magensekretion über verschiedene Phasen und Wege. Einmal die cephalische Sekretionsphase; hier wirkt der Vagus direkt am Magenfundus und regt die Sekretion von Säure und Enzymen an. Außerdem wirkt der Vagus auf die Ausschüttung von Gastrin. Hierauf folgt bei der Mahlzeit die Antrumphase, wo Gastrin

durch die Antrumschleimhaut ausgeschieden wird, daran schließt sich die intestinale Phase an, die wahrscheinlich durch Histamin als Sekretlocker vermittelt wird und eine Basissekretion während der intestinalen Verarbeitung der Nahrung weiter unterhält. Hemmungsfunktionen und Hemmungsfaktoren, die auf den Magen wirken, nach Ansäuerung des Duodenums, werden wohl vom Duodenum und oberen Dünndarm ausgelöst und haben rückwirkend eine Hemmung der Magensäure- und Magensaftproduktion zur Folge. In dieses sehr komplizierte und seinen Zusammenhängen noch nicht vollständig aufgeklärte Wechselspiel hinein, insbesondere auf die Basissekretion des Magensaftes, auf die Schleimbildung des Magens wirken die Glucocorticoide (ROBERT und NEZAMIS). Es seien jetzt experimentelle Befunde aus der Literatur zusammengestellt, die zum Verständnis der Pathogenese der Ulcusbildung im Magen nach Corticosteroidverabreichung beitragen. So berichtet POLACEK und ELLISON über insulininduzierte Stimulation der Magensäuresekretion, die nicht auf direktem Weg zustande kommt, sondern nach Blutzuckersenkung auf 40 - 50 mg % eine Adrenalinausschüttung und eine Stimulation des Hypothalamus mit ACTH-Ausschüttung zur Folge hat, und die nachfolgende Magensekretion beim Affen über die Wirkung der Nebennierenrindenhormone in Gang komme. Die Magensaftsekretionsausschüttung bleibt aus, nach Ausschaltung der Nebenniere. DOTTEVAL und WESTLING untersuchten die Magensäuresekretion vor und nach Hypophysektomie bei Menschen; während man bei Tierversuchen fand, daß hypophysektomierte Katzen eine Schleimhautatrophie des Magens bekamen, die Pepsinproduktion vermindert war und morphologisch faßbare Veränderungen an den Haupt- und Belegzellen des Magens auftraten (BAKER,

zit. nach DOTTEVAL), wurde beim Menschen eine verminderte Salzsäureproduktion bei Hypophyseninsuffizienz und bei Morbus ADDISON beobachtet (HUNT zit. nach DOTTEVAL). Bei den von DOTTEVAL untersuchten Patienten handelt es sich um 4 Patienten mit Mammacarcinom und Skelettmetastasen sowie 4 Patienten mit Diabetis mellitus. Die Patienten bekamen postoperativ 25 mg Cortison täglich, außerdem erhielten einige Patienten 0,1 - 0,2 mg Thyroxin zum Cortison. Die Untersuchungen der Salzsäureproduktion wurden 2 - 15 Monate und außerdem zwischen 15 und 44 Monaten später durchgeführt. In der Voruntersuchung vor der Hypophysektomie wurde die Magensaftuntersuchung unter Histaminreiz durchgeführt. Nach der Hypophysektomie zeigte die Salzsäureproduktion zum Teil eine 50 %-ige Erniedrigung. Die Verminderung der Salzsäureproduktion wird auf einen Untergang von Belegzellen zurückgeführt, wie dies FRIEDMANN (zit. nach DOTTEVAL) bei Ratten nachweisen konnte. Diskutiert wird auch ein funktioneller Verlust. JOHNSON fand eine Erhöhung der Säuresekretion nach mindestens 30-tägiger Verabreichung von 100 mg Cortisonazetat. Zwei seiner Tiere (Hunde) starben an perforierten Duodenalulcera. Eines hatte Teerstühle, bei den anderen Tieren fanden sich Geschwüre im Magen und Duodenum oder Erosionen. Die Applikation der Corticosteroide in diesem Fall geschah sowohl oral als auch durch intramuskuläre Verabreichung. Die Steigerung der freien Salzsäure wird zwischen 20 und 30 % angegeben. ZICHA, ENGELHARDT und HAAS untersuchten den Steroidgehalt des Magensaftes, seine Beeinflussbarkeit durch Histamin unter intravenöser Therapie mit Corticosteroiden. Die Autoren meinen der Frage, wie Magenulcera und Hyperacidität bei Cortisonmedi-

kation zustande kommen, durch ihre Untersuchungen einen Schritt weiter gekommen zu sein. Sie fanden nämlich Hydrocortison und 11- bzw. 17-Ketosteroide im Magen, außerdem intravenös verabreichtes Prednisolon und Dexametason innerhalb von 4 Stunden im Magen. Sie halten eine Direktwirkung der Corticosteroide auf die Pepsinaktivierung für angezeigt, wofür auch der im Urin ansteigende Uropepsinspiegel einen Hinweis gebe. Sie folgern daraus eine Erhöhung der Geschwürsrate. Untersuchungen des Uropepsins und des Uropepsinogens untersuchten GRAY und Mitarbeiter an einem Patientengut mit Magen-Ca.- und Magengeschwüren. Unter Bestimmung der 24 Stunden-Ausscheidung von Uropepsin im Urin. Sie wollten damit die peptische Aktivität, die sich in der Höhe der Uropepsinaktivität spiegelt, messen. (Pepsinogen wird zur Niere transportiert und in den Urin als Uropepsin ausgeschieden). Bei Patienten nach Gastrektomie und perniziöser Anämie ist keine Uropepsinausscheidung mehr nachzuweisen. Die Autoren kommen zu dem Resultat, daß beim Ulcus duodeni die Uropepsinausscheidung erhöht ist, ebenso beim Magencancer; beim Magen-Ca. ist die Uropepsinausscheidung erniedrigt. Die Uropepsinogenbestimmung bei Erkrankungen des Magens wurden weiter von LICK, BRÜCKNER und HART untersucht; insbesondere der Zusammenhang zwischen der Höhe des Pepsinspiegels und der Hyperacidität als Faktoren der Ulcusentstehung. Die Untersuchungsmethode der Pepsinogenausscheidung im Urin geht auf die Beobachtung von BRÜCKE 1861 zurück (zit. nach LICK und Mitarbeiter), wonach der angesäuerte Urin proteolytische Eigenschaften besitzt. Die Autoren untersuchten 158 Personen, darunter magengesunde, magenkranke und magenoperierte Patienten. Da die ausgeschiedene Uropepsinogen-

menge nach HIRSCHOWITZ (zit. nach LICK und Mitarbeiter) zu der Funktion der Belegzellen, dem Sekretionsgradienten und der Nierenclearance in Abhängigkeit steht, darf angenommen werden, daß die gemessenen Werte im Urin ein Äquivalent der Pepsinmenge im Magen darstellt. Da die Steuerung der Hauptzellenfunktion des Magens über vagale und antrale Einflüsse sowie vor allem über hypophysär-adrenocorticale Mechanismen geht, hat man die hohe Pepsinogenbestimmungen im Urin als Maß der Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde erblickt. Die Autoren fanden in der Regel bei peptischen Ulcera, besonders des Duodenums, eine vermehrte und bei Magencarcinomen eine herabgesetzte Uropepsinogenausscheidung. Sie kommen zu dem Schluß, daß im allgemeinen entsprechend hohe Uropepsinogenwerte einer hohen sekretorischen Leistung des Magens entspricht. Ebenfalls konnte die von den Autoren vorgenommene elektrometrische Aciditätsbestimmung in der Mehrzahl der Fälle eine direkte Korrelation zwischen Säure und Fermentproduktion aufzeigen. Nach SPIRO und Mitarbeiter (zit. nach LICK) darf man annehmen, daß bei gesunder Magenschleimhaut Säure- und Pepsinproduktion wegen ihrer gemeinsamen Stimulation aufeinander abgestimmt sind, während bei Erkrankungen des Magens, bei Entzündung oder Atrophie es zu einer unterschiedlichen Funktionseinbuße und zu einer Dissoziation der Salzsäure-Pepsinverhältnisse kommt. Auf den streßbedingten Anstieg der Uropepsinausscheidung in der ersten postoperativen Phase und ihre Verbindung zur Aktivitätssteigerung der Nebennierenrinde verweisen CESNIK, EASTCOTT und Mitarbeiter, GRAY und Mitarbeiter sowie SPIRO und Mitarbeiter (zit. nach LICK). TASCON und Mitarbeiter berichten ebenfalls über die Steigerung der Uropepsinausscheidung vor allem bei Gastro-Duodenalulcera. Die Mechanismen,

die die Sekretion von Pepsinogen im Magen regulieren, sind

- a) ein chemischer Mechanismus (EDKIN'sches Gastrin)
- b) ein neurohormonaler Cortico-encephalo-vagaler Mechanismus
- c) ein hypothalamo-hypophysär-adrenocorticaler Mechanismus (GRAY und PORTER).

GRAY und PORTER nehmen an, daß der vordere Teil des Hypothalamus über die Hypophyse und die Nebenniere auf die Magensekretion ihren Einfluß nehmen. Nach SPIRO steigt die Uropepsinausscheidung sowohl nach ACTH-Injektion oder nach klinischem oder therapeutischem Hypercortizismus an. Im Gegensatz dazu ist die Ausscheidung von Uropepsinogen beim Morbus Addison nach TASCO und Mitarbeiter erniedrigt.

Auf die Bedeutung der Veränderungen des Magenschleims unter Cortison geht BOCKUS sowie ROBERT und NEZAMIS ein. Daß auch andere Substanzen in der Pathogenese des Magenulcus eine Rolle spielen, verweist DEMLING (Butazolidin steigert wahrscheinlich durch seine lokale Einwirkung auf die Mucosa des Magens die Säuresekretion). KRENTZ und BAETHKE gehen in ihrer Arbeit auf die unerwünschten Nebenwirkungen von Medikamenten ein. Sie berichten über potentiell ulcerogene Substanzen, die in den letzten Jahren bekannt geworden sind. Darunter spielen neben den Hormonen oder ähnlichen Wirkstoffen wie:

Corticosteroide, ACTH, Insulin, Vasopresin, Östrogene, Serotonin, Acethylcholin, Pilocarpin, Histamin eine Rolle:

- 1.) Antipyretische Substanzen:
Salizylate, Pyrazolonderivate.
- 2.) Antibiotika:
Aureomycin und Aktinomycin.
- 3.) Reserpin.
- 4.) Diphenylhydantoin.
- 5.) Lostderivate, Colchicin und Folsäureantagonisten.

KRENTZ und BAETHKE meinen, daß das cortisonbedingte Ulcus eine eminent praktische Bedeutung habe. Glucocorticoide und ACTH haben bei Versuchspersonen einen Anstieg der Magensäure und der Fermentaktivität auf das zwei- bis dreifache gezeigt. HIRCHOWITZ sowie ROBERT und NEZAMIS vermuten auch eine Herabsetzung der protektiven Funktion der Mucosabarriere durch geringere Schleimbildung und durch verminderte Resistenz des Oberflächenepithels. Natürlich spielt auch eine mesenchymhemmende Wirkung der Steroidhormone für die reparativen Vorgänge bei der Ulcusentstehung und bei der Ulcusheilung eine große Rolle. Nach KRENTZ und BAETHKE scheint eine Vermehrung der Ulcusrate gegenüber dem Durchschnitt der Durchschnittsbevölkerung zu bestehen, wenn die Verabreichung von mehr als 10 - 15 mg Prednison bzw. 50 mg Cortison erreicht wird. MARKOFF meint, daß die Stoßbehandlung gegenüber der Langzeitbehandlung die Ulcusgefahr herabsetze. (zit. nach KRENTZ und BAETHKE).

KAMMERER, FREIBERGER und RIVELIS, die bei ihren Untersuchungen häufig Ulcera an der großen Kurvatur fanden nehmen an, daß Cortison einen lokalen resistenzvermindernden Effekt auf die Mucosa des Magens habe. Die bekannte Wirkung von Cortison auf das Gefäß- und Bindegewebssystem in Form einer Störung der Wundheilung untersuchten EHLERS und HIERONYMI in Tierversuchen am Magen. Sie fanden eine verzögerte Wundheilung nach experimentell gesetzten Magenwunden und kommen zu dem Schluß, daß die Anwendung von Cortison nur kurzzeitig und kurzfristig sein darf, und daß eine zusätzliche Verabreichung von Trijodthyronin, wonach sie eine beschleunigte Wundheilung sahen, gegeben werden soll.

Nach Schilderung der experimentellen Befunde ist es augenscheinlich, daß in das komplexe Geschehen der Magensäureregulation die mannigfachsten Störungen und Einflüsse eingreifen und eine Desintegration herbeiführen können. Im folgenden sollen die Ulcushäufigkeit und die Komplikation im Magen-Darm-Trakt nach Verabreichung von Nebennierenrindenhormonen aus der Literatur aufgezeigt werden.

Seit der Einführung der Nebennierenrindenhormone in die Therapie durch HENCH 1949 hat ihre Anwendung auf allen Gebieten der Medizin eine Verbreitung wie kein anderes Medikament erfahren, obwohl ihre Reindarstellung 1934 durch REICHSTEIN, KENDALL und WINTERSTEINER schon gelungen war. Unter den Nebenwirkungen, wie Diabetes, Morbus CUSHING, Osteoporose, verminderte Infekteresistenz und reaktive Psychosen bekam die Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt schon bald einen

besonderen Akzent. Das Steroidulcus, unter dem man eine Geschwürsbildung im Magen, Duodenum oder Dünndarm während einer Steroidtherapie versteht (SPIRO und MILLES) wurde bald nach der Einführung der Nebennierenrindenhormone in die Medizin bei allergischem Formenkreis bei Rheumatismus, Blutkrankheiten, Vergiftungen und Verbrennungen durch SMYTH 1951 in Amerika beschrieben. SMYTH beobachtete als einer der ersten Amerikaner drei peptische Ulcera. Das erste jemals beschriebene Steroidulcus wurde von BECK und Mitarbeitern (zit. nach SMYTH), das zweite von HABIF, HARE und GLASER (zit. nach SMYTH) beschrieben. Die Autoren hielten in der Pathogenese den Anstieg der Salzsäure, die granulationshemmende Wirkung für verantwortlich für die Entstehung der peptischen Ulcera. Zu dem Problem des Steroidulcus nehmen KRENTZ und BAETHKE Stellung, die selbst in den letzten Jahren wiederholt Gelegenheit hatten, überraschend auftretende Ulcusperforationen zu erleben. Sie schildern einen Fall einer 60-jährigen Patientin, die im Alter von 37 Jahren einmal an einem Ulcus duodeni behandelt worden war. Wegen einer subchronisch verlaufenden Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag erhielt sie anderweitig wegen der Eiweißausscheidung Prednison in Form eines über 12 Tage absteigend dosierten Decortinstoßes. 6 Tage nach Absetzen des Medikamentes traten plötzlich schwere kolikartige Oberbauchbeschwerden auf, die wegen der auch in der Anamnese bekannten Gallenkoliken als Gallenkolik gedeutet wurden und spasmolytisch behandelt wurden. Es bestand eine Leukopenie von 3 300. Es entwickelte sich ein akutes Abdomen. Die Laparotomie ergab ein pylorusnahes Ulcus ventriculi, das perforiert war. KRENTZ und BAETHKE

sind für die sorgsame Indikationstellung, bei allen potentiellen ulcerogenen Substanzen; dazu gehöre eine eingehende Anamnese zur Erfassung etwaiger Praedispositionen für eine Ulcuskrankheit (Ulcusfamilie); außerdem sind bei den folgenden Krankheiten überdurchschnittlich hohe Ulcuszahlen gefunden worden, so bei

- 1.) Leberkrankheiten, besonders bei Leberzirrhose.
- 2.) Bei chronischer Emphysebronchitis und Cor pulmonale (LEVY).
- 3.) Bei Hyperparathyreoidismus.
- 4.) Bei Polyarthrits rheumatica.
- 5.) Bei Lupus erythematoses.

KRENTZ und BAETHKE meinen, daß alle diese Kranke vor der Cortisontherapie einer Magen-Darm-Untersuchung zugeführt werden sollen. Zum Steroidulcus nimmt auch HARTWEG Stellung, der angibt, daß die Häufigkeit der Steroidulcera höher liege als die in der Literatur niedergelegten Zahlen zu erkennen geben, da die Symptomatologie stark abgewandelt sei im Gegensatz zu dem sonst auftretenden banalen Ulcus. Er hält eine röntgenologische Überwachung des Magen-Darm-Kanals bei allen Kranken, die längere Zeit Nebennierenrindenhormone bekommen, für erforderlich. Seit dem Jahre 1962 stieg der Prozentsatz der Ulcera (nach HARTWEG), die durch systematische Überwachung aufgedeckt wurden von 3,4 % auf 12,7 %. HARTWEG beschreibt im Gegensatz zu den Ulcera anderer Genese beim Steroidulcus im Röntgenbild eine scharf begrenzte Nischenbildung ohne nachweisbare Reaktion der Ränder, ein Fehlen der Schleimhaut-

schwellung. HARTWEG geht weiterhin auf die Lokalisation der Steroid-Ulcera ein und kommt nach Vergleich seiner Fälle mit dem Schrifttum, in dem vorwiegend Ulcera im Magenantrumbereich festgestellt wurden, beim Vergleich mit seinen Fällen zu dem Schluß, daß die Prädispositionsstelle des Steroidulcus im Magenantrum liege. Als weitere Besonderheit führt er das Auftreten von Steroidulcera an der großen Kurvatur auf, wo nach SCHINZ (zit. nach HARTWEG) insgesamt nur etwa 2 % aller Ulcera aufzutreten pflegen. Ungewöhnlich häufig fände man auch nach HARTWEG Doppelgeschwüre und multiple Ulcerationen. Über häufiges Auftreten der Ulcera an der großen Kurvatur berichtet auch KAMMERER, FREIBERGER und RIVELIS. Bei ihren Untersuchungen fanden sie in 31 % Ulcera bei 117 mit Corticosteroiden behandelten Rheumatikern. In einer anderen Gruppe rheumatischer Patienten dagegen, die nicht mit Cortison behandelt wurden und in einer anderen wiederum, die keine rheumatischen Erkrankungen in der Anamnese hatten, ergab sich eine Ulcushäufigkeit von 9 bzw. von 5 %. KAMMERER, FREIBERGER und RIVELIS nehmen an, daß Cortison einen lokalen resistenzvermindernden Effekt auf die Mucosa des Magens habe. BRANDENBURG berichtet über eine 47-jährige Patientin, die wegen eines Gelenkrheumatismus Irgapyrin und später Decortin erhielt. Nachdem ein Ulcus ventriculi aufgetreten war, wurde Decortin abgesetzt. Die Patientin hat aber unkontrolliert zu Hause die Decortinmedikation fortgesetzt und täglich 30 mg Decortin und mehr eingenommen. Nachdem es zum Bild eines Morbus Cushing gekommen war, trat eine schwere Magenblutung auf, an deren Folgen die Patientin ver-

starb. Es handelt sich nach der Autopsie um zwei riesige Magenulcera. Die Patientin hatte, wie BRANDENBURG errechnete, in 4 Jahren 27 000 mg Decortin zu sich genommen. GERHARD geht auf die Anwendung bei abdominalen Entzündungen, schweren Schock- und Kollapszuständen auf die Prophylaxe und Anwendung in der Alterschirurgie sowie bei der Sepsis ein und teilt seine Erfahrungen mit. Insgesamt gesehen befürwortet er in extremen Situationen die Anwendung von Cortison, Corticosteroiden und ACTH. Seine Einstellung ist recht positiv. BRUNNER, KEISER und MARTZ, die als Internisten chronische lymphatische Leukämien mit Corticosteroiden behandelten, fanden an Nebenwirkungen neben einer Osteoporose, einer Schenkelhalsfraktur sowie einer Impressionsfraktur der Lendenwirbelsäule und Cushingoidbildungen keine Komplikationen von Seiten des Magen-Darm-Kanals, da sie den prophylaktisch verabreichten Antacida große Bedeutung beimessen. Über ähnliche prophylaktische Wirkungen, gemeinsam mit Cortison verabreichter Antacida, berichtet GROS sowie BÜNTE und GELDMACHER. Die letzteren verabreichten Dimagnesium-Aluminium-Trisilicat. GROS, der in einer kritischen Übersicht zur Glucocorticoidtherapie bei chronischen Lebererkrankungen auf die Nebenwirkungen der Therapie eingeht, sah neben zwei Beckenvenenthrombosen mit rezidivierenden Lungenembolien, nachdem er zur Prednisonmedikation zusätzlich Antacida verabreichte, um die proteolytische Aktivität des Magensaftes, die bei corticoidbedingter Hyperacidität einer Ulcusbildung Vorschub leistet, abzubinden, keine unangenehmen Überraschungen mehr. KATZ, VELASCO, KLINGER und ALESSANDRI fanden nach hohen Cortisondosen bzw. nach Prednisolon

und Dexamethason bei 23 Patienten mit Hepatitis zweimal eine Magenperforation. Nach der Ansicht von LOW sind die meisten Ulcera der großen Kurvatur des Magens maligne. SCHINZ (zit. nach HARTWEG) bestätigt die relative Seltenheit von Ulcera an der großen Kurvatur des Magens. LOW selbst sah 4 Fälle von gutartigen Ulcera an der großen Kurvatur des Magens, die durch eine Steroidbehandlung induziert worden waren.

GROMOTKA teilt ulcusfördernde Medikamente in häufig verordnete und weniger häufig verordnete ein. Es ist dabei immer zu überlegen, ob bei Corticoid-medikation häufig verordnete Medikamente wie Salizylate, Coffein, Butazolidin oder Rauwolfia serpentina gleichzeitig verabreicht werden sollen. KEMINGER geht auf tödliche Komplikationen durch Cortison bei Thyreotoxikosen ein. In seinem tierexperimentellen Beitrag der Cortisonwirkung auf die Wundheilung überprüft er die Cortisonwirkung auf die laparotomierten und gastrotomierten Tiere (Meerschweinchen). In seinem klinisch geschilderten Fall einer schweren Thyreotoxikose fand er eine Nebennierenschwäche, dessen morphologisches Substrat in Form einer Atrophie und Lipoidose der Zellsäulen der Zona fasciculata bestand. Er geht davon aus, daß es bei einer thyreotoxischen Krise zu einer Erschöpfung der Nebennieren kommt und wendet mit Erfolg Cortison in der Krise an. Er berichtet erstmals über Komplikationen durch Cortison bei Anwendung im thyreotoxischen Koma. Bei ihrem ersten Fall kam es bei einer Hyperthyreose unter Cortison zu einer latenten Cholecystitis, der eine nicht zu beherrschende letale thyreotoxische Krise

folgte. Im zweiten Fall kam es nach einer Cholecystektomie und transduodenalen Papillenspaltung mit Entfernung eines Papillensteines am zweiten postoperativen Tag zu einer thyreotoxischen Krise, einer Wundeiterung, zu einer Gallenfistel, der nochmals eine schwere thyreotoxische Krise folgte, die auf Decor-tin unbeherrscht am 45. Tag im thyreotoxischen Koma zum Exitus führte. Die Nahtinsuffizienz des Chole-dochus führen sie auf die Cortisonwirkung zurück. In seinen eigenen Versuchen fand KEMINGER folgende Befunde:

In einer ersten Gruppe von Tieren wurde 8 Tage lang mit Prednisolon (50 mg) vorbehandelt, anschließend wurde laparotomiert und eine Gastrotomie ausgeführt. Die Tiere wurden 10 Tage lang mit je 50 mg Cortison nachbehandelt. In einer zweiten Gruppe wurde laparotomiert, eine Gastrotomie ohne Prednisolonvorbereitung und Prednisolonverabreichung postoperativ 10 Tage lang je 50 mg durchgeführt. Bei der dritten Gruppe wurde laparotomiert, gastrotomiert und zwar ohne jegliche Prednisolonbehandlung. Er fand die stärksten Wundheilungsstörungen in der ersten Gruppe, wo sich Peritonitis, Nahtinsuffizienz und keine Verklebungsbereitschaft bei Peritonitis fand. Weiterhin ein vermindertes Granulationsgewebe an der Gastrotomiewunde und Wandnekrosen mit tiefgreifenden Schleimhautulcerationen. In der zweiten Gruppe seien die Hautveränderungen gering ausgeprägt gewesen, bei der dritten Gruppe zeigt sich deutliches Narbengewebe und normale Schleimhaut. Damit kam KEMINGER experimentell zu den gleichen Ergebnissen wie BAKER und WHITAKER, HOWES und PLOTZ sowie KLINGERHOFER (zit. nach KEMINGER). Eine in der Literatur einmalig

Beobachtung machte ROTHACKER, der bei 3 Patienten Magenblutungen nach intra- und periartikulären Injektionen von Deltacortril (10 mg pro die) fand. Daß auch bei Kindern blutende Magen-Darm-Ulcera auftreten können, berichten BUSBY und Mitarbeiter. Zwölfstündlich wurde einem Kind 50 mg Cortison 7 Tage lang und 5 Tage täglich 50 mg Cortison verabreicht. Anschließend wurde ACTH 25 mg 6-stündlich 3 Tage lang mediziert und mit 10 mg ACTH fortgesetzt. Insgesamt wurden weiter noch 820 mg ACTH in Einzeldosen von 25 mg verabreicht. Es fand sich bei dem Kind Bluterbrechen und ein praepylorisches Ulcus an der kleinen Kurvatur. WEST und NEWENS beschreiben einen 48-jährigen Mann, dem 6 Monate lang 50 mg Cortison-Acetat täglich zugeführt wurden. Er bekam ein blutendes Duodenalulcus. Nachdem 25 Tage nach der Blutung die Therapie fortgesetzt wurde, starb der Patient am 30. Tag plötzlich unter den Symptomen einer Nebenniereninsuffizienz. Bei der Sektion waren die Nebennieren normal, das Ulcus abgeheilt. Bei einer groß angelegten internationalen Untersuchung, die 1952 im JOURNAL of the AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION veröffentlicht wurde, zeigte sich, daß Cortison im Vergleich zur klassischen Salizyltherapie beim Rheumatismus nicht mehr zu leisten vermag und daraus wurde der Schluß gezogen, daß generell der Rheumatismus nicht mit Cortison zu behandeln sei, vielleicht mit Ausnahme schwerer und schwerster Fälle. Es ergab sich weiterhin aus dem Bericht, daß gerade die Rheumatiker ein Reservoir darstellen, aus dem die meisten Fälle mit Ulcuskomplikationen nach Cortisontherapie kommen. MAGISTRIS beschreibt chirurgisch bedeutsame Cortisonschäden in Form eines kasuistischen Beitrages und sah schwere allgemeine

Wundinfektionen und Perforationen im Bereich des Magen-Darm-Traktes sowie der Gallenblase im Anschluß an Cortisonbehandlung. In seiner Arbeit hebt er insbesondere die Eigenart der Cortisonkomplifikationen im Bauchbereich hervor. Eine Eigenart, die eine rechtzeitige Diagnose und Therapie oft verhindert, da Perforationen häufig symptomlos und unter so geringen Beschwerden auftreten, daß an eine Perforation mit typischen Symptomen nicht gedacht wird. Er meint, daß es verständlich sei, daß bei der weltumspannenden Cortisontherapie Zwischenfälle, Komplikationen und Therapieschäden zu einem gewissen Prozentsatz unvermeidlich seien und nicht in allen diesen Fällen Cortison allein schuld sei. DUPREZ und SIMONS stellen in ihrer Arbeit die wichtigste Literatur aus dem französischen Sprachraum über das Thema zusammen und berichten über 14 eigene Zwischenfälle bei Behandlung mit Corticosteroiden. Unter anderem handelt es sich um 3 Magenperforationen, 4 Ulcusblutungen, 1 purulente Appendizitis, 1 vollständige Colonnekrose und der letzten Jejunumhälfte, der letzten Ileumhälfte, 1 Nekrose des rechtsseitigen Colon und 50 cm des Ileum, 1 paralytischer Ileus und eine Jejunumperforation. Sie kommen auch zu dem Schluß, daß die schmerzhaften Symptome durch den euphorisierenden Effekt maskiert seien. Interessant sind bei den Schilderungen der Fälle von DUPREZ und SIMONS die bisher in der Literatur noch nicht veröffentlichten Fälle von Colon- und Dünndarmnekrosen. Die Patienten waren zwischen 55 und 78 Jahre alt. Die täglichen Cortisongaben lagen um 15 mg oder mehr, die Behandlungsdauer zwischen 8 Tagen und 1/2 Jahr. Ob nun die von DUPREZ und SIMONS geschilderten Fälle alle Folge der Cortisonmedikation sind oder Gefäßverschlüsse mit eine Rolle spielten, muß kritisch behandelt werden. Aus dem französischen Sprachraum ge-

hen DUPUY und BENGUALID auf dieses Problem ein. Sie beschreiben 11 Ulcera, hervorgerufen durch Cortison-derivate. Die Symptomatologie des Corticoidulcus unterscheidet sich nach DUPUY und BENGUALID von der üblichen Ulcuskrankheit. Die Abhängigkeit von der Mahlzeit, der periodische Schmerz findet sich nicht häufig beim Steroidulcus. Bei diesem findet sich ganz allgemein eine oft völlige Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme, kein typischer epigastrischer Schmerz, ein vages Brennen und keine Periodizität. Treten unter einer Steroidbehandlung die letztgenannten Symptome auf, sollte nach DUPUY und Mitarbeitern eine MDP durchgeführt werden, da Steroidulcera häufig latent verlaufen, zufällig bei der MDP entdeckt oder bei der Autopsie. Sie sahen häufig auch große Ulcera ohne irgendwelche Symptome ohne Faltensterne oder Reaktion der Umgebung. Nach ihrer Meinung gibt es bisher zu wenig statistische Erhebungen über den Sitz und das Geschlecht der Geschwürsträger; ebenso wenig ist bisher über Komplikationen im Ganzen nach Blutungen, Perforationen und Abheilungen im Zusammenhang berichtet worden. Sie meinen, daß sich dadurch sicherlich ein Bild, eine typische Form aus dem vielgestaltigen Bild der Ulcuskrankheit herauschälen lasse und zwar das "Steroidulcus" mit seiner ihm eigenen Symptomatologie, zum Unterschied zum typischen Ulcus der Ulcuskrankheit. Typisch für das Steroidulcus führen sie an, daß die klinischen Symptome mit dem Absetzen der Therapie verschwinden und die Ausheilung oft in einem Monat erfolge auch bei Vorhandensein eines Doppelulcus, ohne jegliche röntgenologische Zeichen zu hinterlassen. Sie führen zwei Fälle an, bei denen Jahre nach dem Auftreten eines Steroidulcus die Sektion des Magens nicht einmal eine Narbe erkennen ließ.

Typisch sei auch, daß Steroidulcera nach Absetzen der Medikation nicht rezidivieren, was im Gegensatz zu der Ulcuskrankheit steht. Als charakteristisch für das Steroidulcus ist das schnelle Erscheinen, die schnelle Abheilung, keine Rezidive sowie keine Narben oder Restzustände, wie Stenosen nach Absetzen der Therapie. Bei Patienten mit bekannter Ulcuskrankheit könne die Nebennierenrindentherapie zu fatalen Zwischenfällen führen; alte abgeheilte Ulcera können reaktiviert werden, es kann zu Blutungen und Perforationen kommen. Es hat immer wieder Stimmen gegeben, die trotz bekannter Ulcusanamnese oder Ulcuskrankheit Nebennierenrindenhormone verabreichten in Fällen, wo die Grundkrankheit im Vordergrund stand. Ja es wurden sogar Nebennierenrindenhormone verabreicht unter der Prämisse der ulcusheilenden Wirkung. Interessant sind die Beobachtungen von GRAY, HIPLISH, COSTE und LAITINEN (zit. nach DUPUY und BENGUALID), die Kranke beobachten konnten, bei denen sich bei Vorhandensein eines alten Ulcus im Bulbus, was völlig inaktiv blieb, ein neues Steroidulcus an der kleinen Kurvatur bildete. Die Steroidulcera verschwanden wieder ohne Folgen zu hinterlassen und ohne zu rezidivieren. Insgesamt sehen DUPUY und BENGUALID pathogenetisch in der Vermehrung der Salzsäure, in der Verminderung der protektiven Mucopolysaccharide und in der Vermehrung des Pepsin den Entstehungsweg. Im Rahmen der "Corticoidkrankheit" ist der Magen nur ein Ort, an dem sich die "aggressive Therapie" niederschlägt. Insgesamt darf man sagen, daß ulceröse Terrain disponiert, gewissermaßen einen Hintergrund schafft, auf dem alte Ulcera erwachen oder neue erscheinen können. Insgesamt erlaubt auch das Studium der Steroidulcera nicht im einzelnen die Pathogenese

der Ulcuskrankheit aufzudecken oder allgemein gültige Schlußfolgerungen über seine Ätiologie aufzustellen. Man darf sagen, daß Corticosteroide nur nach strenger Indikation bei wohl umschriebenen Krankheitsbildern mit wirklicher Chance daran etwas zu verbessern und unter sorgsamer Überwachung des Patienten bei gleichzeitiger antiulceröser Behandlung verabreicht werden sollen. Zusätzlich sollten, wie oben erwähnt, keine Medikamente verabreicht werden, von denen selbst schon für sich allein gegeben, gastritische Erscheinungen auftreten können, wie Salizylate, Aspirine, Butazolidin u.ä. Unter einem so eingestellten strengen Reglement sollte es gelingen:

- 1.) Frühzeitiger als bisher symptomarme Ulcera aufzudecken.
- 2.) Komplikationen weitgehend zu vermeiden.
- 3.) Unter kurzzeitiger, aber strenger Therapie das Ulcus zum Abheilen zu bringen und zwar ohne Restfolgen.

Ein Steroidulcus chirurgisch anzugehen geht nicht an; es sei denn, daß eine Komplikation eintritt, wodurch ein akutes Eingreifen aus vitaler Indikation notwendig gemacht wird. Ansonsten gehört das Steroidulcus in die Hand des Internisten, der es wohl auch am meisten sieht. Er kann mit seiner Therapie und nach Absetzen der Corticosteroide das Ulcus zur Abheilung bringen. SCHAPIER versteht unter gastroduodenalen Komplikationen, die während einer Glucocorticoidbehandlung auftreten:

Die Reaktivierung bestehender Ulcera, das Neuauftreten von Geschwüren, die Ulcusperforation, die Blutung, ulcusähnliche Symptome ohne röntgenologischer Nachweisbarkeit eines Geschwürs und die nachgewiesene aufgetretene Hyperacidität. Wieweit die Häufigkeit von Komplikationen bei den einzelnen Autoren differiert zeigt die Tabelle 1, in der ein vergleichbares Krankenkollektiv aufgeführt ist. Es handelt sich um Fälle rheumatischer Arthritis, die mit Glucocorticoiden behandelt wurden. Tabelle 2 zeigt eine heterogene Krankengruppe.

Tabelle 1

Autor	Gesamtfallzahl	Steroidulcera	Therapiedauer
Bunim et al.	71	5	6 - 48 Monate
Bunim et al.	49	12	1 - 3 Jahre
Kern et al.	169	9	3 - 10 Monate
Bollet et al.	18	3	1 - 7 Monate
Engelmann	50	2	4 - 38 Monate
Freyberg et al.	44	1	3 - 12 Monate
Copeman	20	2	16 - 36 Monate
Howell et Ragan	68	18	
West	6	2	21 Monate
De Martini	80	14	nicht angegeben
Neustadt	65	6	
Holbrock et al.	200	10	nicht angegeben
Wydler-Baumann	36	2	10 Monate
Bowen et al.	1237	93	1 - 2 Jahre
	2114	179 = 8,5 %	

Tabelle 2

Autor	Gesamtfall- zahl der beh. Kranken	Neugebil- dete Steroid- ulcera	Reakti- vierte Ulcerä	Gesamt- zahl	Prozentsatz
Smyth	79	-	3	3	3,8 %
Hollander	324	1	3	4	1,2 %
Kuzell et al.	32		2	2	6,3 %
Dubois					22 %
Boland	150	9		9	6 %
Martin et al.	130	1		1	0,77 %
Rose	200	1		1	0,5 %
Meltzer et al.	115	2		2	1,7 %
Sandweiss	500 *				1,8 %
					Kurztherapie 5,2 %
					Langtherapie
Kirsner et al.	180	2		2	
Henderson	1440 *				
Schaper	60	5		5	5,3 %
	3210				8,3 %

* = eigene und referierte Fälle

Zu bedenken ist natürlich, daß bei Rheumatikern die Ulcushäufigkeit von Natur aus schon höher liegt, wie dies aus den folgenden Zahlen der Literatur hervorgeht. BAUER (zit. nach SCHAPER) 4,6 % bei 650 Patienten, RAGAN (zit. nach SCHAPER) 7 - 8 % und BOWEN (zit. nach RAGAN) 8,1 % bei 877 Rheumatikern. Im Gegensatz dazu steht die Mitteilung von KAISER, der meint, daß die Kombination eines Geschwürsleidens mit einer rheumatischen Erkrankung relativ selten vorkomme.

Die in ihrer Genese unklaren entzündlichen Erkrankungen des Enddarms in Form einer Proktitis, Proktokolitis und Kolitis sind, das darf man heute sagen, ein bevorzugtes Krankheitsgebiet gewesen, bei dem man gerne und häufig Cortisonabkömmlinge angewendet hat. Es hat sich herausgestellt, daß die Cortisonbehandlung, die therapeutisch sicherlich eines Einsatzes wert ist, in hohem Prozentsatz zu Komplikationen und Nebenwirkungen geführt hat und so die Kolitisbehandlung belastet. Über ein großes Patientengut berichtet TRUELOVE (zit. nach GUTH). Er fand bei 169 behandelten Fällen Perforationen, Blutungen und Magenulcera, Arthritis, Elektrolytstörungen, Pyelonephritis, Ekzeme, Soorinfekte, Herpes zoster, Pneumonie, multiple Lungenabszesse, Venenthrombosen, Lungenembolie, Spritzenabszesse und Hepatitis. Ein Großteil der aufgezählten Komplikationen kommt bei der Kolitis auch ohne Corticosteroidbehandlung vor. Aus diesen Gründen ist man wohl schon bald auf Einnahme mit Prednisolon oder anderen Corticosteroidpräparaten übergegangen, um die Allgemeinwirkungen der Corticosteroide auf den Kreislauf, die Elektro-

lyte, die Knochenstörungen oder die Komplikationen von Seiten des übrigen Magen-Darm-Traktes zu vermindern. Über günstige Ergebnisse mit lokalen Prednisoloneinläufen berichtet GUTH. Über die Gefahren chirurgischer Eingriffe nach vorausgegangener Therapie mit Cortison berichtet ausführlich SLANEY, wobei er speziell auf schwerwiegende Komplikationen bei cortisonbehandelten Kolitis-Ulzerosa-Patienten eingeht. Er kommt zu dem Schluß, daß die langdauernde Anwendung von Corticosteroiden bei Kolitis-Ulzerosa gefährlich sei und man solle die Medikamente absetzen, wenn innerhalb von 2 Wochen keine Besserung eintrete. Sollte die Steroidtherapie weitergeführt werden, käme es häufig zu Unglücksfällen. Er beschreibt Komplikationen, wie Zerfall der Dickdarmwand mit Dilatationen und Perforationen, postoperativem Kollaps, Nebenniereninsuffizienz und erhöhte Neigung zu postoperativen Infektionen. Sollte eine langzeitige Medikation von Cortison praeoperativ vorausgegangen sein, so empfiehlt er einen peroperativen Cortison-schutz, wofür er tabellarische Werte angibt. KELLNER und Mitarbeiter berichten gleichfalls über Komplikationen bei Kolitis-Ulzerosa-Patienten, die mit Cortison vorbehandelt wurden und postoperativ Komplikationen boten. Unter 39 Patienten, die operiert wurden, hatten 21 Patienten vor der Operation Cortison verabreicht bekommen; insgesamt war die Wundinfektion und die Dünndarmperforation die gemeinsame meiste Komplikation, der mit Steroiden behandelten Gruppe. KELLNER und Mitarbeiter kommen zu dem Schluß, daß es ein großes Risiko darstellt, mit Cortison behandelte Kolitispatienten zu operieren. In seiner monographischen Beschreibung des Krankheitsbildes der Kolitis-Ulzerosa beschreibt DEUSCHER Peritonitiden nach ACTH

und Cortisonbehandlung, außerdem tödliche Perforationen; durch die Corticoidmedikation werden das Reaktionsvermögen, die allgemeinen Reaktionen, wie Schock, Fieber und Schmerzen, oft unterdrückt und ihr Verlauf wird asymptomatisch. Es seien, wie DEUSCHER schreibt, einige Kliniken dazu übergegangen, in ihrem Behandlungsplan das Cortison zu streichen. Er selbst hat 3 Patienten notfallmäßig während einer Cortisontherapie operieren müssen, davon hat er einen an einer Perforation verloren, die beiden übrigen wurden wegen Verdacht auf eine Perforationsperitonitis bei klinischer Druckempfindlichkeit und akuter Verschlimmerung probelaparotomiert. DEUSCHER weist außerdem auf die hohe Gefahr der Hypokaliämie unter der Cortisontherapie hin, die zudem noch bei der sowieso vorhandenen Neigung der Patienten zu Elektrolytstörungen zu der Behandlung hinzu komme. Auch hier ist, wenn man Cortison anwendet, eine strenge Kaliumkontrolle oder Kaliumersatztherapie wichtig, um sogar tödliche Hypokaliämien, wie sie in der Literatur beschrieben sind, zu vermeiden ROSSMÜLLER, BROWN und ECKER (zit. nach DEUSCHER).

Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf das Pankreas.

Die Gesichtspunkte, die dazu geführt haben, bei der akuten Pankreasnekrose oder Pankreatitis eine Cortisontherapie durchzuführen, lassen sich zwanglos aus der Pathogenese des Krankheitsbildes ableiten. Die akute interstitielle Entzündung und Nekrose des Pankreas soll durch hochdosierte Cortison- oder Prednisolontherapie gestoppt werden; auf der anderen Seite ging man von der Voraussetzung aus, daß der Schock, der das Krankheitsbild begleitet, gut beeinflußt werden könnte. ORBACH und KUNZ verwendeten Cortison nicht nur im schweren Schock oder bei schwerer Peritonitis, sondern auch bei schwerer Pankreatitis oder Pankreasnekrose.

1952 haben BEPHENSON, PFEFFER und SAYPOL als erste Cortison bei der akuten Pankreatitis mit Erfolg angewandt (zitiert nach KUNZ). In Oesterreich ist es als erster FRITSCH gewesen, der über 8 Fälle berichtete, von denen 7 geheilt werden konnten. FRITSCH hat das Pankreas bei den Kranken, die wegen Verdacht auf eine Magenperforation operiert wurden, mit Hydrocortison umspritzt, in einem Fall mit 50 mg, in einem anderen mit 125 mg. KUNZ hat insgesamt in 11 Fällen Cortison bei schweren Pankreatitiden angewandt. Er injizierte in den ersten 3 Krankheitstagen 100 - 200 mg Cortison, vom 4. - 11. Tag 50 mg. Er berichtet, daß er in keinem Fall eine nachteilige Störung beobachtet hätte, lediglich in einem Fall sei eine vorübergehende Rest-N-Steigerung aufgetreten. Eine ähnliche Behandlung wurde bei unseren Patienten mit akuter Pankreatitis mit guten Ergebnissen durchgeführt.

Neuerdings mehren sich die Stimmen, besonders aus dem amerikanischen Schrifttum, die z.T. aus klinischem und tierexperimentellem Bereich kommen, die unter Cortisontherapie eine Entstehung einer Pankreatitis beobachteten. Als erster hat BAAR und WOLFF von Pankreasnekrosen bei Kindern berichtet. Die an sich seltene Erkrankung des Pankreas im Kindesalter in Form einer Pankreasnekrose trat - wie die Autoren beschrieben - in 2 Fällen auf; im ersten Fall war das Kind vom 1. Lebensjahr an wegen häufiger Asthmaanfälle intermittierend mit Cortison behandelt worden. In einem 2. Fall handelte es sich um eine Poliomyelitis, die mit Cortison und Prednisolon behandelt wurde. Die Autorengruppe NELP, BANWELL und HENDRIX hat sich näher mit dem Problem beschäftigt, ausgehend von Beobachtungen, daß akute Pankreatitiden bei Patienten beobachtet wurden, die unter Cortison oder ACTH standen. (ausführliche Literatur bei NELP). Die Autoren führten Tierversuche durch. Sie beobachteten eine Ekstase der kleinen Pankreasacini und ihrer Ductus, was an eine Sekretionsanomalie denken ließ. Pathologisch-anatomisch ähnliche Befunde wurden im Tierexperiment von BENCOOKE und LAZARUS sowie von STUMPF, WILLENS und SOMOZA (zitiert nach NELP) beobachtet. Die Autoren NELP, BANWELL und HENDRIX stellten in ihren Tierversuchen nach Anlegen einer Duodenalfistel und direkter Kannelierung des Pankreasganges nach Cortisonapplikation und Stimulation des Pankreas mit Pankreocymän und Sekretin fest, daß die Exkretion vom Pankreassaft abhängig war von der Stimulierung durch Pankreocymän und Sekretin. Die Viscosität wurde während der Cortisonapplikation nicht verändert. Cortison ergibt aber eine Vermehrung der Viscosität des Pankreassaftes nach Pankreocymän- und Sekretinstimulation. 1961 beschrieb NELP selbst 6 Fälle von Pankreatitiden, die durch

Steroidtherapie ausgelöst wurden und verweist auf 5 weitere Fälle (Literatur siehe bei NELP), die ihn zu seiner Veröffentlichung ermutigten. Von seinen 6 Fällen wurden 4 autopsisch verifiziert; die pathologisch-anatomische und feingewebliche Untersuchung ergab histologische Pankreasveränderungen, die denen seiner Tierversuche bei Ratten ähnlich waren. Er fand neben Fettgewebsnekrosen charakteristische Pankreasveränderungen in Form von Erweiterung der Acini. NELP meint, daß eine lange und hochdosierte Steroidbehandlung die Entstehung einer Pankreatitis begünstige. Der Mechanismus ist unklar, möglicherweise geht er über eine Verstopfung der kleinen Ausführungsgänge des Pankreas.

Die Untersuchungen in dieser Richtung gehen sogar so weit, daß man anatomisch umschriebene Acinusdilataationen und Sekreteindickungen bei Patienten ohne klinisch manifeste Pankreatitis fand und man in dieser Hinsicht von einer "Steroidpankreatitis" sprechen wollte. Das Äquivalent dieser klinisch nicht in Erscheinung getretenen Pankreatitis auf dem Sektionstisch ist bei den etwa 60 Patienten, die innerhalb von 2 1/2 Jahren im Johns-Hopkins-Hospital beobachtet wurden und erste Anfälle einer akuten Pankreatitis während der Steroidbehandlung bekamen, zu vermuten. Aus dem deutschen Schrifttum hat neuerdings SELBERG aus pathologisch-anatomischer Sicht über Gefahren der modernen medikamentösen Therapie berichtet. U.a. fand er 5 Fälle von Pankreasnekrosen bei Lebercirrhose, die mit Corticoiden behandelt wurden. Es ist interessant, daß die von SELBERG veröffentlichten 5 Fälle von Pankreasnekrose die ersten im deutschen Schrifttum sind, was beweist, daß das von den Amerikanern beschriebene Krankheitsbild der Pankreatitis nach Nebennierenrin-

denhormontherapie bisher in Deutschland entweder nicht beachtet oder unbekannt geblieben ist.

Es sollte also auch hier das Augenmerk des behandelnden Arztes auch auf Organe gelenkt werden, die im Rahmen einer Langzeit-Therapie mit Nebennierenrindenhormonen in Mitleidenschaft gezogen werden können, wenn auch darüber bisher noch nicht, oder wenig, berichtet wurde. Die therapeutische Konsequenz ist ja bei dem Auftreten des Krankheitsbildes unter der Maske eines perforierten Magens oder einer anderen akuten intraabdominellen Krankheit verborgen. Die therapeutischen Konsequenzen liegen ja erst dann auf der Hand, wenn sicher steht, daß es sich um eine Pankreatitis handelt, die ja heute einer anderen Therapie unterzogen wird, als dies früher der Fall war. Sicherlich ist es so, daß akute intraabdominelle Krankheitsbilder, die ein sofortiges chirurgisches Eingreifen erfordern, durch Laboruntersuchungen soweit abgeklärt werden können, daß eine weitgehende Diagnose möglich ist. Im Falle einer Pankreatitis durch Nebennierenrindenhormontherapie ausgelöst, werden auch hier die Blutzucker-, Leukocyten- und Harndiastaseswerte erhöht sein, so daß diese Werte vor einer chirurgischen Intervention schützen. Jedenfalls zeigt auch dieses Krankheitsbild wieder die eminente Wichtigkeit, in die Anamnese die Frage nach Medikamenten, insbesondere über verabreichte Nebennierenrindenhormone, aufzunehmen, und die Tatsache dem Pankreas bei Patienten, die unter Cortisonbehandlung stehen oder standen, eine größere Beachtung zu schenken.

Nach Fertigstellung der Arbeit erschien die Mitteilung von LINDNER, wohl die erste ausführliche Beschreibung akuter Pankreasnekrosen nach Glucocorticoidtherapie im deutschen Sprachgebiet. Er berichtet aus seinem Patientengut zwischen den Jahren 1959 bis heute über 115 Patienten, die unter der Diagnose Lebercirrhose mit Prednison oder Prednisonderivaten behandelt wurden. Bei 6 Patienten wurde eine Pankreasnekrose festgestellt, die zu dem fortgeschrittenen Grundleiden unter der Therapie auftrat. Er meint, daß ein sicherer zeitlicher und wahrscheinlich auch ein kausaler Zusammenhang zwischen der Steroidbehandlung und der akuten Pankreatitis (Pankreasnekrose) besteht. Auffällig ist in der Arbeit von LINDNER die Häufung von akuter Pankreatitis, die unter der alten, konventionellen Leberbehandlung nicht auftrat. Die Pathogenese gehe über eine Eindickung des Bauchspeichels, der viscös werde (siehe NELP und Mitarbeiter), über eine Enzymanreicherung im Pankreas und einer verminderten Pankreassekretion in den Darm mit Sekretstauung im Pankreas. Daß bei seinen 6 Fällen die Diagnose nicht oder nicht rechtzeitig gestellt wurde, führt er auf die Schwere der Grundkrankheit bei den schwer leberkranken Patienten zurück, auf die Maskierung der Symptome durch das Cortison und auf die Fehldeutung der Oberbauchschmerzen, die in Richtung Magenulcus (Steroidulcus) gedeutet wurden. LINDNER hebt weiterhin hervor, daß bei allen mit Cortison behandelten Patienten, insbesondere bei solchen mit Lebercirrhose bei Auftreten von Oberbauchschmerzen nicht nur an das Steroidulcus oder an eine erosive Gastritis zu denken sei, sondern man müsse auch an die Steroidpankreatitis denken. Im übrigen berücksichtigt LINDNER die bisher bekannte Literatur aus dem anglo-amerikanischen Sprachgebiet über das Thema: Pankreatitis und Glucocorticoidbehandlung.

Über die akute Pankreatitis, eine sehr seltene Erkrankung im Kindesalter, berichtet auch noch FROMMEL; er betont das vermehrte Auftreten nach ACTH und Corticosteroidbehandlung.

Wirkung auf das Skelettsystem.

Hier sei zu Anfang eine Mitteilung von MEYER, GOLTER und HAWLEY gestellt, die in das Problem einführt. MEYER und Mitarbeiter haben als Röntgenologen den Fall einer doppelseitigen Zerstörung der Oberschenkelköpfe als Folge einer Corticosteroidtherapie mitgeteilt. Im vorliegenden Fall wurde eine 50-jährige Frau wegen einer Thrombozytopenie von April 1958 bis März 1960 mit einem Äquivalent von 24 000 mg Corticosteron behandelt. In der Anamnese war kein Unfall, außer einem Sturz auf das Gesicht, bekannt. Es lag auch keine rheumatische Erkrankung vor. Die Diagnose einer beidseitigen Hüftkopfnekrose wurde röntgenologisch gestellt. Den Autoren lagen Bilder aus den Jahren 1958 und 1960 vor, in welchen die Nekrosen der Gelenkköpfe, die zwischen den beiden Terminen eingetreten war, deutlich festzustellen war. Die Autoren stellen 2 Theorien zur Entstehung der Hüftkopfnekrosen auf.

- 1.) Eine Überlastung der Gelenke, bei Ausschaltung des Schmerzes; Steroide haben eine anästhetische Wirkung. Außerdem sei die Nekrose durch die Osteoporose gefördert worden als Ausdruck der katabolen Wirkung der angewandten Hormone.
- 2.) Als zweite Theorie diskutieren sie eine Wirkung der Steroidhormone auf die Viskosität des Blutes mit einer vermehrten Koagulationsneigung und außerdem die Intimaveränderungen an den Gefäßen, welche zusammen mit den unter 1.) diskutierten Wirkungen die Hüftkopfnekrose herbeigeführt haben.

Tierexperimentell konnte JANSSEN in seiner Arbeit über die Morphologie und Pathogenese des Corticoid-schadens ebenfalls Veränderungen an den Gefäßen im Tierversuch nachweisen, wo er an Meerschweinchen bei dreifacher, als der üblichen Dosierung, schwere Nekrosen, resorptive Entzündungen an der Skelettmuskulatur, weniger am Herzmuskel, sowie Veränderungen in der Arterienwand feststellte. Zwei weitere Fälle von aseptischer Nekrose der Femurköpfe nach langdauernder Corticosteroidtherapie teilten BOKSENBAUM und MENDELSON mit. Im ersten Fall wurde ein 18-jähriges Negermädchen wegen einer Hauterkrankung (*Pemphigus vulgaris*) mit Prednisolon, anfangs 120 mg pro die, später 25 mg täglich, behandelt. Zusätzlich bekam sie Kaliumchlorid und Antazida. Im Juni 1960, zwei Jahre nach Beginn der Cortisontherapie, hatte sie ein Cushingoid. Sie setzte selbst die Medikamente ab und erst wenn sie wieder das Auftreten eines Bläschens oder einer Blase bemerkte, nahm sie selbständig 15 mg Cortison täglich für 3 bis 5 Tage lang. Als sie dann später in ärztliche Behandlung kam und man eine Röntgenaufnahme der Hüftgelenke wegen auftretender Schmerzen machte, wurde eine beidseitige Nekrose des Femurkopfes festgestellt, wobei die linke Seite überwog. Im Fall 2 bekam eine 52-jährige Frau wegen eines von der Kindheit an bekannten Ekzems von 1953 bis 1959 Corticotropin verabfolgt. Außerdem bekam sie intermittierend Prednisolon zwischen 15 und 20 mg täglich, zwischenzeitlich auch wieder Corticotropin wegen einer exfoliativen Dermatitis im Jahre 1960 und 1961. Im Mai 1962 hatte sie starke Schmerzen in der rechten Hüfte. Die Röntgenaufnahmen ergaben eine Hüftkopfnekrose rechts. Während die Mitteilungen über aseptische Knochennekrose im

Hüftkopf und Oberarmkopfbereich selten sind, sind Berichte über Osteoporose und Wirbelbrüche, Rippenfrakturen häufiger. So berichtete TEGNER über einen Patienten mit einer Polyarthritits, der deswegen mit Methylprednisolon über längere Zeit behandelt wurde und bei der Kontrolle eine doppelseitige wieder aktive Lungentüberkulose aufwies. In seinem zweiten Fall wurde wegen einer rheumatischen Arthritis Prednisolon verabreicht, es kam neben einer Blutdruckerhöhung von 180/120 zu einer generalisierten Osteoporose und zum Zusammenbruch einzelner Wirbel. In seinem dritten Fall kam es zu einem Magenulcus nachdem sich vorher eine Haematemesis gezeigt hatte. Hier wurde eine rheumatische Arthritis 7 Jahre lang mit Cortison behandelt.

Während der Mechanismus der Osteoporose weitgehend durch die Wirkung des Hormons erklärt werden kann, ist die Pathogenese der isoliert auftretenden Hüftkopfnekrose noch unklar. Der erste Fall einer aseptischen Nekrose wurde 1957 von PIETROGRANDE und MASTROMARINO (zit. nach SUTTON) veröffentlicht. SUTTON, BENEDEK und EDWARDS konnten über weitere 8 Fälle berichten. Zusammen mit ihren eigenen 8 Fällen referieren sie über 62 Fälle aus der Literatur. Die Tabelle soll über die Grundkrankheit, weswegen Cortison angewandt wurde, und über die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen Auskunft geben (nach POKLEKOWSKI und FLEISCHER).

Tabelle 1

Erkrankung:	männl.	weibl.	davon ver- storben
chronische Polyarthritidis rheumatica	3	5	-
Morbus Hodgkin	1	6	4
Morbus Boeck	2	3	-
Asthma bronchiale	1	1	-
Morbus Werlhof	-	2	-
chronische lymphatische Leukämie	-	1	-
unreifzellige subakute Myelose	-	1	-
Pannmyelopathie	-	1	-
Morbus Waldenström	1	-	1
erworbene hämolytische Anämie	-	1	-
allergische Thrombopenie	-	1	-
Schönlein-Henochsche Purpura mit Paraproteinämie	-	1	-
chronische Hepatitis und Kar- zinom der Papilla duodeni	-	1	1
<u>Intervallbehandlungen:</u>			
Nephrose	-	1	-
Colitis mucosa	-	1	-
<u>Substitutionsbehandlungen:</u>			
Nebennierenrindeninsuffizienz	-	1	-
hypophysär-diencephale Kach- exie nach Schädeltrauma	-	1	-

Tabelle 2
Häufigkeit der Osteoporose
(n. POKLEWSKI und FLEISCHER)

Nr.	A l t e r									
	20 - 44		45 - 59		60 - 75					
	HWS	BWS	LWS	HWS	BWS	LWS	HWS	BWS	LWS	LWS
Frauen										
1	-	(+)	+							
2	(+)	(+)	(+)							
3				-	-	(+)				
4	-	(+)	(+)							
5							-	+	+	+
6	-	+	+							
7				+	+	++				
8							-	-	+	+
9							-	-	++	++
10	-	-	(+)							
11				+	+	+				
12				-	+	++				
Männer										
13				(+)	+	+				
14							+	+	+	+

- = kein Anhalt für Osteoporose
- + = ausgeprägte Osteoporose
- (+) = leichte Osteoporose
- ++ = ausgeprägte Osteoporose mit Bandscheibeneinbruch

Bei den 8 Patienten über die SUTTON und Mitarbeiter berichtet, hatten 5 beiderseits am Hüftkopf Veränderungen, 1 Patient hatte eine Nekrose des Humeruskopfes, 7 Patienten hatten als Intitialsymptome Hüftschmerzen 2 bis 40 Monate nach Beginn der Therapie. Die ersten röntgenologischen Erscheinungen erschienen zwischen 8 und 44 Monaten nach Corticosteroidtherapiebeginn, in 2 Fällen traten die Hüftschmerzen erst nach Absetzen der Therapie auf. Nur in 1 Fall war die Dosierung höher, als es allgemein üblich war.

Bei der Durchsicht der Literatur fiel auch noch eine Arbeit von MÖCKEL auf, der über schwere destruierenden Hüftgelenksveränderungen bei primär chronischer Polyarthrits berichtete, wo bei einer 60-jährigen Patientin 18 mg 6-Methylprednisolon täglich 2 1/2 Jahre lang verabreicht wurde. An der linken Hüfte war der Femurkopf partiell geschwunden und außerdem war ein Cushingoid aufgetreten; neben der allgemeinen Osteoporose kam es zu Serienspontanfrakturen der Rippen beiderseits. In einer anderen Untersuchung kamen POKLEKOWSKI und FLEISCHER bei 32 von 36 Patienten zu der Diagnose einer Osteoporose. Sie röntgten bei den 32 Patienten das gesamte Skelett (Achsenskelett) und schlüsselten die Osteoporose von der HWS bis zur LWS nach Altersgruppen zwischen 20 und 44, 45 - 59 und 60 - 75 auf. Aus der Tabelle 1 sind die Grundkrankheiten zu ersehen, weswegen Cortisontherapie durchgeführt wurde; in Tabelle 2 die Verteilung der Osteoporose an der Wirbelsäule. Über die Pathogenese der Osteoporose durch die Nebennierenrindenhormone und die Wirkung von Cortison auf den Calciumstoffwechsel ist bisher bekannt geworden:

- 1.) Cortison hemmt möglicherweise die Calcium-resorption im Darm.
- 2.) Cortison steigert die Calciумаusscheidung durch Hemmung der Rückresorption in den Nierentubuli.
- 3.) Cortison stört die Knochengewebsneubildung und gewinnt dadurch Rückwirkung auf den Calciumumsatz.
- 4.) Cortison hat durch seinen katabolen Einfluß auf die Eiweißsubstanzen (HÜBNER), einen Einfluß auf die Eiweißmatrix des Knochens, die abgebaut wird.

Alle diese Faktoren können bei entsprechend langer Cortisontherapie Einfluß auf das Skelettsystem bekommen. Begünstigend für die Osteoporose wirkt ausserdem, daß infolge der Glucocorticoidzufuhr eine Bremsung der Hypophyse und damit eine verminderte Ausschüttung von ACTH erfolgt, was sich andererseits auf die Produktion von Androgenen der Nebennierenrinde auswirkt. Androgene selbst bilden ein wesentliches Stimulans für die Osteoblastentätigkeit (JEANNERET zit. nach POKLEKOWSKI). Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß Cortison in kleinen Dosen nicht zu lange verabfolgt, die Calciumbilanz nicht merklich beeinträchtigt. Jedenfalls lassen sich transitorische Hypercalcämien und Hypercalcurien nicht faßbar messen. Über eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase nach langdauernder Prednisonbehandlung als Ausdruck einer reaktiven Osteoblastentätigkeit sowie vorübergehende Erhöhung der Calciumwerte im Serum durch Freiwerden von protein-

gebundenem Calcium berichtet WYDLER-BAUMANN (zit. nach POKLEKOWSKI). Für gewöhnlich lassen sich aber, wie die Untersuchungen anderer Autoren zeigen, diese Feststellungen nicht treffen und nur in Ausnahmefällen können Erhöhungen der Calciumwerte und der alkalischen Phosphatase im Serum nachgewiesen werden. Bei dem Calciumverlust handelt es sich, ebenso wie beim Eiweißverlust um einen schleichend verlaufenden praktisch nicht mit Einzeluntersuchungen meßbaren Verlust. Bei der Osteoporose des Skelettsystems sowie den geschilderten Fällen von aseptischer Nekrose der Oberschenkelköpfe oder der Oberarmköpfe handelt es sich um Veränderungen, ebenso wie die im Gefolge der Osteoporose auftretenden Wirbelbrüche und Rippenbrüche, die man als Spätfolgen bei oder nach Cortisonmedikation oder Verabreichung analoger Substanzen bezeichnen kann.

Auf die Prophylaxe dieser Veränderungen in Form von Verabreichung anaboler Hormone soll hier nicht näher eingegangen werden. Jedenfalls finden sich diese Formen häufig unter dem chirurgischen oder dem orthopädischen Patientengut, wobei der Chirurg vor manchem neuen Problem der Frakturversorgung oder der orthopädischen Konsolidierung gestellt wird, da chirurgisch anzugehende, pathologisch entstandene Schäden am Skelettsystem oft nicht durch einfache Repositionen und Gipsbehandlung oder operative Maßnahmen behoben werden können; häufig sind die Behandlungserfolge schlechter, die Frakturheilung verzögert und der Krankenhausaufenthalt um vieles verlängert.

Lokale Applikation von Cortison und Derivaten in Gelenke, Sehnenansätze, Muskeln usw.

Hydrocortison und Prednisolon haben bei lokaler Anwendung im Gewebe oder in Gelenkhöhlen eine starke entzündungshemmende und antiexsudative Wirkung und kamen schon frühzeitig, bald nach Entwicklung der Präparate, für diesen Anwendungsbezirk in Gebrauch. Durch die lokale wässrige Suspension kommt es zu maximaler örtlicher Konzentrationsanhäufung, die Capillardurchlässigkeit der injizierten Gelenkhöhlen wird vermindert; dadurch kommt es zu einer geringeren Exsudation, die bekannten Reaktionen des Gewebes auf den entzündlichen Reiz, wie Leukocyteninfiltrationen, werden eingeschränkt, so daß am Ort der Therapie eine maximale Hormonwirkung sich entfalten kann.

Erstmalig wurde Hydrocortison von THORN im Jahre 1949 in ein Kniegelenk injiziert und dabei die gute Wirkung festgestellt. Erst als 2 Jahre später größere Mengen Hydrocortison zur Verfügung standen, kam Hydrocortison in größerem Maßstab in Anwendung, wovon HOLLANDER (zitiert nach MIEHLKE) in größerem Maßstab berichtete. HOLLANDER, der über 100.000 intraarticuläre Injektionen durchgeführt hat und der wohl Erfahrenste auf diesem Gebiet ist, bezeichnet die Injektion von Corticosteroiden als eine Routine-methode der täglichen Praxis. Von anderer Seite (PIZZIOLO und Mitarbeiter) wurde ebenfalls über ausgezeichnete Resultate mit Prednisolonacetat bei traumatischen Kniegelenksverletzungen berichtet und ein gu-

tes Resultat in 77 % erreicht. MIEHLKE bezeichnete die intraarticuläre Injektion auf Grund seiner 10-jährigen Erfahrung, in denen er mehrere Tausend intraarticuläre Injektionen mit Hydrocortison oder Derivaten ohne Zwischenfall durchgeführt habe, als eine Methode, die nicht mit mehr Risiko oder technischen Schwierigkeiten verbunden sei, als eine intravenöse Injektion oder Infusion. Dafür gibt er zwei Grundbedingungen an:

- 1.) vorausgehende klare Diagnose,
- 2.) absolute Sterilität bei der Injektion.

KIVEL injizierte Urbasonkristallsuspensionen bei orthopädischen Erkrankungen und sah gute Erfolge. Auch KAUFHOLD wandte 6-Methylprednisolon für zahlreiche Krankheitszustände aus dem Gebiet der kleinen Chirurgie an und sah gute bis sehr gute Ergebnisse. Die Reihe von Erfolgsberichten ließe sich noch mühelos ergänzen, da in den letzten 10 Jahren Hunderttausende von Hydrocortisoninjektionen in Gelenke, Muskelansätze und bei anderen lokalen Krankheitszuständen vorgenommen wurden. Eine Therapie, die man teilweise als polypragmatisch bezeichnen kann. Eine Tabelle der wichtigsten Injektionssorte und bei den wichtigsten kleineren chirurgisch-orthopädischen Krankheitsbildern sei hier angeführt.

Achillodynie

Arthrose des Kiefergelenkes

Arthrosis deformans

Bandscheibenschäden?

Bursitis

Coccygodynie

Dupuytren'sche Kontraktur?

Epicondylitis humeri radialis et ulnaris

Fersenschmerz?
Ganglien
Gelenkergüsse
Ischias-Syndrom siehe Bandscheibenschäden?
Keloide?
Meniskusschäden - Reizknie
Muskelhärten
Muskelnarben
Muskelrisse?
Muskelschäden
Muskelzerrung
Myositis ossificans?
Osgood-Schlatter'sche Erkrankung?
Osteoarthrosis?
Osteochondritis?
Osteochondromatose?
Osteochondrose?
Paget'sche Erkrankung?
Periarthritis humero-scapularis
Sehnennähte
Sudeck'sche Atrophie?
Schulter-Arm-Syndrom
Stumpfneurom
Styloiditis
Tendoperiostosen
Tendovaginitis
Tietze-Syndrom?
Traumatische Arthritis

(Die Krankheitsbilder mit fraglicher Indikation
sind mit Fragezeichen versehen).

Seit einiger Zeit mehrten sich nun die Stimmen, die bei lokaler Applikation der Nebennierenrindenhormone schädliche Nebenwirkungen feststellten. Zuerst sei auf die Anwendung aus einem anderen Fachgebiet, und zwar der Augenheilkunde, hingewiesen, wo seit einiger Zeit schon die Entwicklung einer eitrigen Keratitis bei lokaler Corticosteroidapplikation bekannt ist. (LANDOLT). Über ähnliche Zwischenfälle berichtet HOLLWICH, der in seinem Überblick über die Cortisonanwendung in der Ophthalmologie die schädlichen Nebenwirkungen an der Hornhaut aufführt und berichtet, daß Augenerkrankungen bei lokaler Anwendung von Cortison bis zur Nichtdiagnostizierbarkeit verunstaltet und kaschiert werden können. Es kam sogar in einem erhöhten Prozentsatz zu vermehrter Enucleation als in einem vergleichbaren Zeitraum vor der Cortisonanwendung. Die begünstigende Wirkung einer Infektion an der Hornhaut belegt HOLLWICH durch Literatur, die z.T. auf tierexperimentelle Versuche basiert.

In den letzten Jahren - etwa ab dem Jahr 1961- mehrten sich auch im deutschen Schrifttum Stimmen, die vor einer zu häufigen und kritiklosen Anwendung lokaler Cortison-Steroidtherapie warnen und über Zwischenfälle berichten.

Zuvor sollen aber erst über die Bedingungen berichtet werden, denen das Corticoid bei lokaler Applikation unterliegt. Untersuchungen darüber, wie etwa den Abbau, die Blutkonzentrationen stammen von OKA und WILSON und Mitarbeiter (zitiert nach MIEHLKE).

Nach OKA scheint die unterschiedliche Wirksamkeit von Hydrocortison, Cortison und Prednisolon bei lokaler Anwendung aus ihrem verschiedenen schnellen Abbau innerhalb eines Gelenkes von der verschiedenen schnellen Resorption und dem Abfall der Blutkonzentration erklärt werden zu können. Die Untersuchungen von WILSON und Mitarbeiter stellten fest, daß Hydrocortison im Gelenk nach 1 Stunde noch in 15 % vorhanden ist, nach 3 Stunden nur noch etwa in Höhe von 2 % des injizierten Steroids. Nach Untersuchungen von ZIFF, SCIALABBA, SCULL und GLYNN (Zitiert nach MIEHLKE) war von der injizierten Corticosteroiddosis nach 1 Stunde nur noch 10 % des injizierten Hormons in der Synovial- und Spülflüssigkeit (die Gelenkhöhlen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung nach Corticosteroidinjektion gespült) nachweisbar. Nach FAIRBANKS, MAC EVEN, WILSON und ZIFF konnten nach 1/2 Stunde 78 %, nach 1 Stunde 86 % und nach 3 Stunden 97 % des injizierten Hormons nicht mehr in der Gelenkflüssigkeit nachgewiesen werden. Interessant sind die Untersuchungen von ZACCO, RICHARDSON, CRITTENDEN, HOLLANDER und DOHAN (zitiert nach MIEHLKE), die bei einer Operation gewonnene Synovialschleimhaut aufarbeiteten und einer Steroidanalyse unterzogen. Sie fanden einen großen Teil des injizierten Cortisolazetats in den Schleimhautzellen der Synovia, das dort für mehrere Tage gespeichert wurde im Gegensatz zu Cortisonazetat, das sie nur in geringem Umfang in das Synovia absorbiert fanden. HOLLANDER schließt daraus, daß nur die lokal in das Synovia absorbierte und gespeicherte Menge des injizierten Hormons für die lokale Wirksamkeit eine Rolle spiele. In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen über Allgemeinwirkungen auf den Gesamtorganismus interessant, worüber

bisher nur vereinzelt berichtet wurde. SHUSTER und WILLIAMS untersuchten die Auswirkungen der lokalen oder intra-artikulären Injektionen von Cortison, Hydrocortison, Prednisolon und Triamcinolon auf die Depression der Nebenniere. Sie gaben verschiedenen Patientengruppen (insgesamt 12 Patienten) verschiedenen hohe Dosen Triamcinolon intra-artikulär in Mengen von 100, 75, 50 und 25 mg. Bei Dosen von 75 und 100 mg fanden sie eine Unterdrückung der Nebennierenrindenfunktion mit Erniedrigung des Plasmacortisolspiegels in einem Zeitraum von 3 - 5 Tagen. Bei 50 mg zeigten 2 von 3 Patienten eine Erniedrigung des Plasmacortisolspiegels. Bei den höheren Dosen kamen die Werte erst nach 3 - 5 Tagen zur Norm zurück und sie kommen zu dem Ergebnis, daß, wenn Nebennierenrindenhormone wöchentlich oder häufiger intra-artikulär gegeben oder in mehrere Gelenke injiziert werde, in Dosen um 50 und mehr mg, es dadurch zu einer Unterdrückung der Nebennierenrinde kommen kann. Sie betonen, daß alle bekannten Kontraindikationen, die bei der parenteralen Anwendung beachtet werden müssen, auch bei der intra-artikulären Anwendung beachtet werden sollten, und das insbesondere, wenn Dosen von 50 mg und mehr zur Anwendung kommen und wiederholte Injektionen in kürzeren Zeitabständen vorgenommen werden. Für das Verständnis der lokalen Corticosteroidwirkung sind auch die experimentellen Untersuchungen von MISSMAHL und BETZ über den Nachweis feinstruktureller Veränderungen der kollagenen Fasern bei Unter- und Überfunktion der Nebennierenrinde interessant. Sie untersuchten die Feinstruktur der kollagenen Fasern mittels des Polarisationsmikroskops und stellten sig-

nifikante Veränderungen bei vermehrter Nebennierenrindenfunktion bei Patienten, die mit Corticosteroiden behandelt wurden, fest; ein Beweis mehr, wie sehr Hormone diesen Charakters in den Aufbau der Mukopolysaccharide der Grundsubstanz eingreifen.

Über Weichteil- und Gelenkinfektionen nach örtlicher Corticosteroidtherapie berichtet KÖHLER, der sich des Eindrucks nicht erwehren kann, daß vermehrte über Gelenk- und Weichteilinfektionen berichtet wird, so nach Anwendung bei degenerativen Arthrosen, Bursitiden, Ganglien, bei Styloiditis und Epicondylitis und lokaler Corticosteroidanwendung. Er bemerkt, daß bei der weit verbreiteten Anwendung der Schwerpunkt auf eine strenge sterile Gelenkpunktion und auf einer anschließenden Ruhigstellung gelegt werden sollte, was bei der Anwendung in der Praxis auf dem Sportplatz oder vor Wettkämpfen nicht immer streng durchgeführt würde. Eine Indikation zur lokalen Applikation bei Wettkämpfen und auf Sportplätzen darf es aus ärztlicher Sicht nicht geben; sie kommt höchstens dem Sportfanatismus entgegen. Er selbst beobachtete 2 schwere Gelenkinfektionen, einen mit tödlichem Ausgang und 2 Weichteilinfektionen. Die Gelenkinfektion trat in einem Zeitraum von 5 - 8 Tagen nach der Gelenkpunktion auf, 3 mal wurde in der Gelenkflüssigkeit Staphylococcus aureus nachgewiesen, der also bei der Gelenkpunktion in das Gelenkinnere gebracht worden sein muß. KÖHLER stellt folgende 4 Forderungen auf:

- 1.) Rasur der Haut und Säuberung mit Benzin oder Äther.
- 2.) Ausgedehnte Desinfektion mit Jod oder Jodersatzmitteln.
- 3.) Sterile Abdeckung, sterile Handschuhe für den injizierenden Arzt, einwandfreie heißluftsterilisierte Spritze und Injektionsnadel.
- 4.) Exakte Ruhigstellung jedes punktierten Gelenkes.

Weitere Berichte über schädliche Nebenwirkungen nach lokaler Cortisonanwendung stammen von JONASCH, der über 2 Fälle berichtete. Ebenso von ENDLER (zitiert nach JONASCH), der über 16 Fälle mit Nebenwirkungen nach lokaler Cortisoninjektion berichtete und von HENTSCHEL (zitiert nach JONASCH), der Phlegmonen und Abszesse nach lokaler Cortisonanwendung sah. GONZENBACH, dem schon 1959 eine Häufung von Krankenhauseinweisungen mit schweren und beunruhigenden Komplikationen nach lokaler Hydrocortisonapplikation aufgefallen war, sah schwere purulente Gelenkinfekte, die zu dauernder Invalidität führten. Er setzt sich für eine zurückhaltendere Verwendung der lokalen Cortisontherapie ein. Seiner Meinung nach würde neuerdings die Hydrocortisontherapie all zu leicht genommen und eine zu breite und kritiklose Anwendung stattfinden. Er selbst sah 2 Fälle mit eitriger Gelenkinfektion und 3 Patienten mit Phlegmonen. Zuletzt sei noch auf Arbeiten von STELZNER hingewiesen, der diesem Problem experimentell näher zu kommen suchte, indem er die örtliche Infektionsdisposition untersuchte, er fand, daß "primärdurchblutungsgestörte Gewebe" nach Injektion von Hydrocortison einen Infekt eher angehen läßt.

Die breite Anwendung, die in die Hunderttausende von intra-artikulären und para-artikulären Injektionen von Hydrocortison und Derivaten geht, bedarf einer strengen Indikation, einer klaren Diagnose und strenger Maßstäbe bei der Durchführung der Injektion. Abgesehen von der Beherrschung der Technik der intra-artikulären Injektion, sind es besonders die Umstände, unter denen eine Gelenkpunktion von para-artikuläre Injektion vorgenommen wird, die für eine angenehme

Infektion verantwortlich gemacht werden können. Hier müssen die von KÖHLER aufgestellten 4 Punkte gefordert werden; denn nur bei strengster Asepsis und unter Erfüllung aller Voraussetzungen können die Zwischenfälle, die zu schwerer Gelenkinfektion mit all ihren Konsequenzen führen, verhindert werden.

Wenn alle diese Vorbedingungen erfüllt sein sollten, strengste Indikation, nicht zu hoch gewählte Einzeldosis, nicht mehrere Injektionen in 1 Woche, absolut sterile Kautelen, Verwendung nur von Novocain ohne Zusatz von Adrenalin oder Noadrenalin, anschließend kurzzeitige Ruhigstellung des Gelenkes, so können sicherlich die Komplikationen nach örtlicher Hydrocortisonanwendung vermieden oder auf ein Minimum reduziert werden.

Schlußbetrachtung

Die Berichte über Arzneimittelnebenwirkungen sind in den letzten Jahren sprunghaft angestiegen. Das mag nicht nur an der vermehrten Aufmerksamkeit liegen, die den Nebenwirkungen entgegengebracht werden. Sicherlich tragen Veröffentlichungen wie die "Richtlinien der Deutschen Arzneimittelkommission zur Verordnung von ACTH und Nebennierenrindenhormone sowie Hydrocortison und ihre synthetischen Derivate Prednison und Prednisolon" zu einer vermehrten Aufmerksamkeit bei. So hat auch der Arbeitsausschuß für stationäre Behandlung beim deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberculose anlässlich einer Besprechung über die Wirkung der Corticosteroide folgende Entschließung gefaßt:

"Nach einer vorausgegangenen aktiven Lungentuberculose, auch wenn diese schon viele Jahre zurückliegt, besonders aber bei deutlichen Tuberculoseherden dürfen Corticosteroide nur unter bakterio-statischem Schutz verabfolgt werden. Bei schon vorausgegangener Chemotherapie ist bei offener Tuberculose eine Resistenzprüfung durchzuführen". Weiterhin ist die seit mehreren Jahren erscheinende Serie der "Side Effecte of Drugs" (von L. MEYLER) zu erwähnen, der in sorgsamem Literaturstudien alle Nebenwirkungen in einer sorgfältigen Sammelarbeit zusammenstellt.

Die komplexen Stoffwechselveränderungen, die Wirkung der angewandten Nebennierenrindencorticosteroide in funktioneller Richtung (SABATINI und Mitarbeiter) ihre physiologische Funktion als Enzyminduktoren (HÜBENER) sollten dazu veranlassen, ihre Anwendung in allen Fachdisziplinen kritisch zu überprüfen, um die fast unvermeidlichen Nebenwirkungen auf ein Mindestmaß herabzusetzen, wie dies hier, das chirurgische Fachgebiet betreffend, geschildert wurde.

Zusammenfassung.

Nach kurzem Abriß der Geschichte der Nebennierenrindensteroide wird auf den Wirkungsmechanismus der bekanntesten im Handel befindlichen Steroide eingegangen und ihre physiologisch-pharmakologischen Wirkungen auf den Kohlehydrat-, Eiweiß-, Fett-, Elektrolyt- und Wasserstoffwechsel beschrieben. Daran schließt sich die Schilderung der histologisch-morphologischen Wirkung auf verschiedene Organe und Gewebe an.

Das Anliegen der Arbeit, die Nebenwirkungen bei Verabfolgung von Nebennierenrindensteroiden in der Chirurgie aufzuzeigen, wird begründet durch die Tatsache, daß der Einsatz der Steroide und ihrer Abkömmlinge in allen Zweigen der Medizin nicht mehr wegzudenken ist und ihre Anwendung auch bei noch so strenger Indikationsstellung zu Nebenwirkungen führen kann, die ein chirurgisches Eingreifen notwendig machen. In einer Tabelle werden dann prozentuale Angaben über Nebenwirkungen verschiedenster Art zum Anlaß genommen, diesen Nebenwirkungen aus chirurgischer Sicht nachzugehen.

Aus der mir zugänglichen Literatur werden die Wirkungen und Nebenwirkungen auf die verschiedensten Organ- und Funktionssysteme des Menschen zusammengetragen, wodurch die Vielfalt der Nebenwirkungen und komplexe Stoffwechseleränderungen zutage treten.

Aus den geschilderten, für die einzelnen Organsysteme zusammengestellten Schäden wird der Schluß gezogen, bei der Anwendung der Nebennierenrindensteroidoide eine peinliche und genaue Überwachung der Patienten obwalten zu lassen. Über das Für und Wider der Anwendung und Dosierung bei chirurgischen Krankheitsbildern wird jeweils nach Sichtung der Literatur und des entsprechenden Organ- oder Funktionssystems ein eigener Standpunkt bezogen.

Literaturverzeichnis

AHNEFELD, F.W.,
R. FREY und
H. HALMAGYI:

Erkennung, Verhütung und Behandlung
des Schocks in den operativen
Fächern.
Internist 3, 543-549 (1962)

ALLANBY, K.D.:

Deaths associated with steroid-
hormon therapy.
Lancet 272, 1104 (1957)

Anabolikum-Kolloquium,
Berlin 1963

Wirkung und Anwendung anaboler
Steroide:
Ref. Med. Mittlg. 3, 24 (1963)

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft:

Richtlinien für die Verordnung des
adrenocorticotropen Hypophysen-
vorderlappenhormons (ACTH) und der
Nebennierenrindenhormone Cortison
und Hydrocortison und ihre synthe-
tischen Derivate Prednisolon und
Prednison.
Ärztl. Mittlg. 42, 479 (1957)

BAAR, H.S. und
O.H. WOLFF:

Pancreatic necrosis in cortisone -
treated children.
Lancet 272, 812 (1957)

BÄSSLER, R.:

Lebernekrosen und Steroidtherapie
Acta hepato-splenol. 9, 23 (1962)

BÄSSLER, R.:

Zur Pathogenese seltener Blutungen
bei Lebernekrosen mit Pseudolobulus
nekrosen.
Virchows Archiv path. Anat. 334,
118 (1961)

- BEIGLBÖCK, W.: Chemie und Pharmakologie der neuen Kortikosteroide.
Wien.Med.Wschr. 109, 585 (1959)
- BEIN, H.J.: Aldosteron und Änderung von Kreislaufreaktionen nach Endotoxin.
In: Schock, Pathogenese und Therapie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg
Springer 1962
- BEIN, H.J. und R. JAKES: The antitoxic effect of aldosterone
Experientia 16, 24 (1960)
- BERNBECK, D.: Die Beeinflussung der experimentellen Tuberkulose der weißen Maus mit Cortison, STH und wachstums-wirksamer Fraktion aus Plazenten.
Dissertation: Mainz 1957
- BERNING, H.: Klinisch wichtige Störungen des Wasser- und Mineralhaushaltes und ihre Behandlung.
Münch.med.Wschr. 35, 1134 (1955)
- BLAND, J.H.: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1959)
- BLEULER, M.: Die psychiatrische Bedeutung der Steroid-Hormone.
Med.Klin. 51, 1013 (1956)
- BLOCK, W.: Wundheilungsprobleme.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1959)
- BLOCK, W.: Aktuelle Fragen bei Störungen der Wundheilung.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 289, 42 (1958)

- BOCK, H.E.: Schäden durch Nebennierenrindensteroidoide.
Internist 3, 459 (1962)
- BOCKUS, H.: Gastroenterology
Vol. 1, sec.ed., Philadelphia und London 1963
- BOCKUS, H.: Zit.n.: DEMLING, L.
Dtsch.med.Wschr. 88, 1811 (1963)
- BOKSENBAUM, M. und Ch.G. MENDELSON: Aseptic Necrosis of the Femoral Head Associated with Steroid Therapy.
J.Amer.med.Assoc. 184, 262 (1963)
- BOLAND, E.W.: Clinical use of cortisone, Hydrocortisone and Corticotropin.
J.Amer.med.Ass. 150, 1281-1288 (1952)
- BRANDENBURG, W.: Riesenulcera bei Kortikoidbehandlung.
Berl.Med.Ges. 8. Nov. 1961
zit.in: Münch.Wschr. 104, 433 (1962)
- BRUNNER, K., KEISER, G. und G. MARTZ: Die Kortikosteroidtherapie der chronischen lymphatischen Leukämie.
Dtsch.med.Wschr.88, 1128 (1963)
- BUCHBORN, E.: Endokrine und metabolische Veränderungen bei peripherem Kreislaufversagen.
In: Klinik und Therapie der Kollapszustände.
Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart 1962
- BUCHBORN, E.: Stoffwechselveränderungen im Schock und ihre Bedeutung für die Schockbehandlung.
Internist 3, 522-531 (1962)

- BÜNTE, H. und
J. GELDMACHER: Zur prophylaktischen Behandlung
der Stressulzera bei chirurgischen
Kranken.
Math.Med.Nordmark XIV/7, 339-344
(1962)
- BUSBY, C.L., J.H. SHIPP
and E.B. HARRIS: New Orleans Med. Surg. J. 104, 583
(1952)
zit. in: J.Amer.med.Ass. 150, 1431
(1952)
- CALTABIANO, S. und
M.A. CAGIANELLI: Influenza del cortisone e del
prednisone su la coagulazione del
sangue.
Minerva med. 48, 2825-2833
(1957)
- CHAIN, E.B.: Akademische und industrielle Bei-
träge zur Arzneimittelforschung.
Arzneimittel-Forsch. 10, 1-10
(1963)
- CHWALLA, R.: Die Bedeutung des Hyperadrenalis-
mus für Thrombose und Embolie.
I.Internationale Tagung über
Thrombose und Embolie, Basel
475-480 (1954)
- Council on Rheumatic Fever
of the Amer. Heart Assoc.
and British Med. Research
Council. J.Amer.med.Ass. 150, 1024 (1952)
- DAHN, G.: Zur Wirkung von Cortison auf ent-
zündlich und neoplastisch beding-
te Dysproteinämien sowie auf das
Gerinnungsfaktorensystem.
Ärztl.Wschr. 10, 1105-1110
(1955)

- Deltacortil- und Ficortril-Suspension, ihre Anwendung in Klinik und Praxis.
Broschüre der Pfizer-GmbH, Karlsruhe 1964
- DEUSCHER, F.: Die Colitis ulcerosa
Erg.Chir. 39, 69 (1955)
- DOTTEVAL, G. und H. WESTLING: Gastric acid secretion before and after hypophysectomy in man.
Acta med.Scand. 174, 777-780 (1963)
- DUESBERG, R.: Die akute arterielle Hypotonie und ihre Behandlung.
Dtsch.med.Wschr. 86, 1640-45 (1961)
- DUESBERG, R. und S. HÄNZE: Operative Indikationen bei Nebennierenerkrankungen.
Dtsch.med.Wschr. 89, 545-552 (1964)
- DUPREZ, A. et M. SIMONS: A propos de quelques drames abdominaux au cours de traitements à la cortisone.
Acta gastro-enterol.Belg. 26 609-620 (1963)
- DUPUY, R. und J. BENGUALID: Les ulcères de la corticothérapie appartiennent - ils à la maladie de Cruveilhier.
Rev. praticien. XIII, 963-969 (1963)
- EHLERS, P. und H. HIERONYMI: Wundheilung am Magen und Hormone.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 67, 291 (1959)

- EUFINGER, H.: Die Behandlung des Schock in der Chirurgie.
Med. Welt 781 (1963)
- FIEGEL, G. und
H.W. KELLING: Die Anwendung von Corticoiden,
Anabolen Substanzen.
Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart
(1962)
- FIEGEL, G. und
H.W. KELLING: Zur klinischen Brauchbarkeit von
ACTH und Cortison.
Münch.med.Wschr. 98, 1218 und
1255 (1956)
- FREIBERGER, R.H.,
KAMMERER W.H. und
RIVELIS A.C.: Peptic ulcers in rheumatoid pa-
tients receiving corticosteroid
therapy.
Radiology 71, 542 (1958)
- FRIED, L.: Über das Riesen-Altersulcus.
Fortschr.Röntgenstr. 100, 328-333
(1964)
- FROMMEL, D.: La pancréatite aigue chez l'enfant.
Méd.éthyg. 21, 892 (1963)
- GERHARDS, A.: Klinische Erfahrungen mit ACTH und
Corticosteroiden in der Chirurgie.
Chirurg. 28, 304 (1957)
- GONZENBACH, R.: Schwere Infekte bei lokaler Hydro-
cortisontherapie.
Schweiz.med.Wschr. 89, 656 (1959)
- GRAY, S.J.: The adrenal glands and peptic ulcer
Gastroenterology 39, 553 (1960)
- GRAY, S.J.: Present status of endocrine influ-
ences upon the stomach and their
relationship to peptic ulcer di-
sease.
Proc.of the World Congress of
Gastro enterology 2, 396 (1958)

GRAY, S.J., RAMSEY, C.
und R.W. REIFFENSTEIN:

Hormonal influences upon the
stomach.
Amer.J.Gastro-Enterol. 24, 244
(1955)

GRAY, S.J., RAMSEY, C.
REIFFENSTEIN, R.W. und
L.J. KRAKAUER:

An evaluation of the urinary uro-
pepsin excretion in distinguishing
benign from malignant gastric ul-
cer.
Gastroenterology 29, 641-652
(1955)

GREER, U.:

Benign intracranial hypertension:
II Following corticosteroid thera-
py.
Neurology 13, 439 (1963)

GROMOTKA, R.:

Ulcus pepticum. Klinik und Thera-
pie. In Diagnostik und Therapie
der Erkrankungen des Magen-Darm-
Kanals.
Bibl.Gastroenterologica.Fasc. 5
Basel-New-York (1962)

GROS, H.:

Kritische Bemerkung zur Glukokorti-
koidtherapie bei chronischen Leber-
erkrankungen.
Med.Klin. 726 (1963)

GRUNDMANN, E.:

Experimentelle Untersuchungen über
die funktionelle Cytomorphologie
der lymphatischen Strukturen bei
Entzündung sowie unter Cortison
und DOCA.
Beitr.path.Anat. 119, 377 (1958)

GÜNTHER, G. und
E. KIEFER:

Das Verhalten der Blutgerinnungs-
faktoren bei der Anwendung von
Kortison und Prednison.
Med.Klin. 51, 1633 (1956)

GUTH, G.:

Die Behandlung der Proktokolitis
mit Prednisolon-Einläufen.
Münch.med.Wschr. 19, 897 (1962)

- HANSEN, K.: Schäden durch Medikamente.
Landarzt 39, 441 (1963)
- HARTENBACH, W.: Erste Hilfe - mit oder ohne
Cortisonderivate.
Anaesthesist 11, 385-389 (1962)
- HARTENBACH, W.: Schäden und Gefahren der Cortison-
anwendung in der Chirurgie.
Ärztli.Praxis 7, 364 (1962)
- HARTENBACH, W.: Indikationen und Kontraindikatio-
nen für die Anwendung kataboler und
anaboler Hormone in der Chirurgie.
Münch.Med.Wschr. 104, 1567 (1962)
- HARTENBACH, W.: Gefahren und Irrwege der Neben-
nierenchirurgie.
Münch.Med.Wschr. 15, 773 (1963)
- HARTENBACH, W. und
H. BORST: Erste Hilfe und Allgemeinbehand-
lung bei schwersten Verbrennungen.
Münch.Med.Wschr. 35, 1653-1660
(1961)
- HARTWEG, H.: Das Steroidulcus.
Fortschr.Röntgenstr. 99, 744-750
(1963)
- HEISE, E.R.: Biochemie des experimentellen
Schocksyndroms.
Lat.Med.Nordmark XIV, 539-544
(1962)
- HENDERSON, E.: New developments in steroid thera-
py of rheumatic diseases.
J.med.Soc.N.J. 52, 609 (1952)
- HINSHAW, D.B., HUGHES, L.D.
und C.E. STAFFORD: Effects of cortisone on the hea-
ling of disrupted abdominal wounds.
Amer.J.Surg. 101, 189 (1961)

- HÖRING, F.O.: Furunkulose und Kortikosteroide.
Münch.Med.Wschr. 750 (1962)
- HOLLE, F., HART, W. und
R.F. LINK: Magensekretion und Magenchirurgie.
Dtsch.med.Wschr. 89, 526-529
(1964)
- HOLLWICH, F.: Ophthalmologie.
(Übersichtsreferat)
Münch.med.Wschr. 43, 2076 (1962)
- HÜBENER, H.J.: Die physiologische Funktion der
Nebennierenrindenhormone als En-
zym-Induktoren.
Dtsch.med.Wschr. 87, 438 (1962)
- JANSSEN, W.: Zur Morphologie und Pathogenese
des Corticosteroidschadens.
Frankf.Zschr.Path., 72, 462
(1963)
- JESSERER, H. und
R. KOTZAUREK: Cortison und Calciumstoffwechsel.
Klin.Wschr. 37, 285 (1959)
- JOHNSON, A.N.: Cortisone, vagal gastrin and
gastric secretion.
Surgery 54, 490-494 (1963)
- JONASCH, E.: Nil nocere
(Ist die lokale Anwendung von Kor-
tison oder ihrer Derivate immer
ungefährlich).
Münch.med.Wschr. 104, 1638 (1962)
- KAISER, H.: Cortisonderivate in der Klinik und
Praxis.
E.Merck AG., Darmstadt 1957
- KAMMERER, W.H.,
FREIBERGER, H. und
A.L. RIVELIS: Peptic Ulcer in rheumatoid Pa-
tients on corticosteroid-therapy.
Arthritis and Rheumatism. 121
(1958)

- KATZ, R., VELASCO, M.,
KLINGER, J. und
H. ALESSANDRI: Corticosteroide bei akuter Hepatitis.
Gastroenterology 42, 258 (1962)
- KAUFHOLD, N.: Die örtliche Behandlung mit
6-Methyl-Prednisolon (Urbason).
Münch.med.Wschr. 46, 2253 (1962)
- KELLING, H.W. und
G. FIEGEL: Nebenerscheinungen in der Therapie mit ACTH und Cortison.
Dtsch.Med.J. 7, 719 (1956)
- KELLING, H.W. und
G. FIEGEL: Diskussion über die diabetogenen
Effekte der Kortikoide.
Med.Welt 1811 (1963)
- KELLNER, H. et al: Effect of adrenocorticalsteroids
on the postoperative course of
patients with ulcerative colitis,
with discussion of Spontaneous
rupture of the small bowel.
Gastroenterology 45, 27 (1963)
- KEMINGER, K.: Tödliche Komplikationen durch
Kortison bei Thyreotoxikosen. -
Zugleich ein tierexperimenteller
Beitrag der Kortisonwirkung auf
die Wundheilung.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 299,
605 (1962)
- KIVEL, P.: Urbason-Kristallsuspension bei
orthopädischen Erkrankungen
(systematische und topische Anwendung)
Münch.med.Wschr. 104, 513 (1962)
- KÖHLER, H.: Weichteil- und Gelenkinfektionen
nach örtlicher Corticosteroidtherapie.
Dtsch.med.Wschr. 86, 1665 (1961)

- KÖHLER, H.: Weichteil- und Gelenkinfektionen nach örtlicher Corticosteroidtherapie.
Dtsch.med.Wschr. 86, 1665-1666 (1961)
- KONRAD, R.M. und J. WEDELL: Das akute postoperative Magen-Duodenalgeschwür mit besonderer Berücksichtigung des Ulcus postoperativum nach kardiovaskulären Eingriffen.
Dtsch.med.Wschr. 89, 616-625 (1964)
- KRENTZ, K. und R. BAETHKE: Das medikamentöse induzierte Magen-Darm-Ulcus und seine praktische Bedeutung.
Med. Welt 1963, 1777
- KUEMMERLE, H.P., SENN, A., RENTSCHNICK, P. und N. GOOSSENS: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1960)
- KUNZ, H.: Kortison in der Chirurgie.
Wien.klin.Wschr. 70, 878 (1958)
- KUSCHINSKI, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1963)
- LANDOLT, E.: Enucleationen wegen eitriger Keratitis nach lokaler Anwendung von Corticosteroiden.
Schweiz.med.Wschr. 92, 48 (1962)
- LEVIJ, I.S.: The acute and chronic peptic lesions of the stomach and the duodenum.
(Their frequency, mutual relation and correlation with other diseases).
Dissertation Utrecht 1959

- LEVIJ, I.S.:
De frequentie van peptische afwijkingen van maag en duodenum, en de correlatie van deze afwijkingen met andere ziekten.
(Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 105, 1372-1376 (1961)
Ned.tschr.Geneesk. 105, 1372-1376 (1961)
- LEVIJ, I.S. and
A.A. de la FUENTE:
A postmortem study of gastric and duodenal peptic lesions.
Part I: Frequency and distribution by age and sex.
Part II: Correlations with other pathological conditions.
GUT 4, 349-359 (1963)
- LICK, R.F., W. BRÜCKNER
und W. HART:
Die Uropepsinbestimmung bei Erkrankungen des Magens und ihre Bedeutung für die Magenchirurgie.
Münch.med.Wschr. 106, 581-584 (1964)
- LINDNER, H.:
Akute Pankreatitis (Pankreasnekrose) infolge Glucocorticoidtherapie.
Dtsch.med.Wschr. 89, 833-838 (1964)
- LIPSON, J.M.:
Adrenal steroids and ulcer formation.
Ann.Allergy 22, 89 (1964)
- LOW, F.M.:
Greater-curvature gastric ulcers in patients on longterm steroid therapy.
Brit.med.J. 1962, 1580
- MAGISTRIS, S.:
Chirurgisch bedeutsame Kortison-schäden.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 299, 313 (1962)

MASON, G.R., EIGENBRODT,
A.H., OBERHELMAN, H.A. and
Th.S. NELSEN:

Gastric hypersecretion follow-
ing Pancreatitis.
Surgery 54, 604-608 (1963)

MENGUY, R.:

Die Ätiologie des Zwölffinger-
darmgeschwürs.
Münch.Wschr. 106, 575-580 (1964)

MEYER, T., GOLTER, L.E.
und Ch. HAWLEY:

A vascular necrosis of bone follo-
wing systemic steroid therapy.
Röntgenology 80, 422 (1963)

MEYLER, L.:

Side Effects of Drugs.
Excerpta Medica Foundation.
Amsterdam 1963

MIEHLKE, K.:

Die intraartikuläre und lokale
Kortikosteroidtherapie.
Münch.med.Wschr. 105, 123-127
(1963)

MISSMAHL, H.P. und
G. BETZ:

Nachweis feinstruktureller Ver-
änderungen der kollagenen Fasern
bei Unter- und Überfunktion der
Nebennierenrinde.
Med. Welt 1963, 942

MÜCKEL, W.:

Schwere destruierende Hüftgelenks-
veränderungen bei primär chroni-
scher Polyarthrits infolge lang-
dauernder Kortikoidüberdosierung.
Münch.med.Wschr. 104, 2322 (1962)

MONSAINGEON, A.:

Les fonctions cortico-surrénaliennes
en pathologie chirurgicale de
longue durée.
Progr.Surg., vol 2, Karger, Basel-
New York 1962, 272

- MOORE, F.D.: "Metabolic of the Surgical Patient".
W.B. Saunders Co., Philadelphia-London (1959) p. 15, 28 ff.
- MUND, E.: Cortison und ACTH in der Urologie.
Zschr.Urol. 49, 361 (1956)
- NELP, W.B.: Acute Pankreatitis associated with steroid therapy.
Arch.Int.Med. 108, 102 (1961)
- NELP, W.B., BANWELL, J.G. and T.R. HENDRIX: Pancreatic Function and the viscosity of pancreatic juice before and during cortisone administration.
Bull.Johns Hopkins Hosp. 109, 292 (1962)
- NICOLOLOFF, D.M.: The effect of cortisone on peptic ulcer formation.
J.Amer.med.Ass. 183, 1019 (1963)
- NICOLOLOFF, D.M.: The effect of corticotropin on the antral phase of gastric secretion.
J.Amer.med.Ass. 186, 1006 (1963)
- NILSSON, E., ARNER, B. and P. HEDNER: Corticosteroid concentration in plasma during anaesthesia and at operation.
Acta Chir.Scand. 126, 281-288 (1963)
- ORBACH, H.: Prä- und postoperative Anwendung von Kortisonen und ACTH in der Chirurgie.
Chir.Praxis 6, 7 (1962)
- OZSOYLU, S., STRAUSS, H.S. und L.K. DIAMOND: Effects of Corticosteroids on Coagulation of the Blood.
Nature 195, 1214 (1962)

PIZZIOLO, I., GENNAI, N.
und G.P. PIERLEONI:

Esiti a distanza in 102 casi di
lesioni traumatiche del ginocchio
trattate con iniezioni locali di
prednisolone.
Minerva med. 54, 3611 (1-16)
(1963)

POKLEKOWSKI, I. und
J. FLEISCHER:

Nebenwirkungen bei Prednison-
Langzeitbehandlung.
Zschr.inn.Med. 16, 688 (1961)

POLACEK, M.A. und
E.H. ELLISON:

Insulin- induced stimulation of
gastric acid secretion.
J.Amer.med.Ass. 183, 1006 (1963)

PORTER, R.W., MOVIUS, H.J.
und J.D. FRENCH:

Surgery 33, 875 (1953)

PÜRSCHEL, W.:

Zit. in:
"Was gibt es Neues in der Medizin"
Zschr.Haut-Geschl-Krkh. 32, 188
(1962)
Schlüter'sche Buchdruckerei,
Hannover

REHN, J.:

Der Schock in der Chirurgie, seine
Diagnostik und Therapie.
Dtsch.med.Wschr. 86, 1645-1649
(1961)

RINTELEN, F.:

Gefahren der zeitgenössischen
Medizin - aus der Sicht eines
Ophthalmologen.
Med.Welt 1963, 835

ROBERT, A. und
J.E. NEZAMIS:

Effect of prednisolone on gastric
mucus content and on ulcer forma-
tion.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 114, 545
(1963)

- ROTHACKER, P.: Ein Beitrag zur Kortisonwirkung auf den Magen-Darm-Kanal. Med.Welt 1953 (1962)
- SABATINI, D., ROBERTIS, E. de und H.B. BLEICHNER: Submicroscopic study of the pituitary action on the adrenocortex of the rat. Endocrinology 70, 390-406 (1962)
- SARETT, L.H., PATSCHETT und S.L. STEELMAN: Einfluß struktureller Änderungen auf die entzündungswidrigen Eigenschaften von Hydrocortison. Fortschritte der Arzneimittelforschung. Hrsgg.v.E.Jucker, Birkhauser, Basel 1963
- SCHAPER, W.K.A.: Zur Frage des Steroidulcus und der Steroidhyperazidität. Med.Welt 1962, 1746
- SCHEIFFARTH, F. und L. ZICHA: Der gegenwärtige Stand der Corticoidtherapie allergischer und rheumatischer Erkrankungen. Med.Welt 42, 1652 (1958)
- SCHOEN, R.: Gefahren des Hypercorticismus. Dtsch.med.Wschr. 87, 282 (1962)
- SCHULZE, E.: Über die Wirkungen der Nebennierenrindenhormone. Ärztl.Wschr. 9, 49-57, 73-80 (1954)
- SCHIMMEL, E.M.: Ann.intern.Med. 60, 100 (1964) Zit.in: Dtsch.med.Wschr. 89, 585 (1964)
- SCHWIEGK, H.: Therapie des Schocks. VII. Int.Kongr.Inn.Med., München 1962

SHUSTER, S. and
I.A. WILLIAMS:

Lancet 1961 / II, 171-172

SIEGENTHALER, R.,
SIEGENTHALER, W. und
U. ISLER:

Grundlagen und Indikationen für
die Behandlung innerer Krankhei-
ten mit Cortisonen unter speziel-
ler Berücksichtigung von Predni-
solon.
Medizinische 50/51 (1958)

SIEGENTHALER, W. und
U. ISLER:

Kortisone und thromboembolische
Komplikationen.
Thromb.Diath.haem. 3, 625 (1959)

SLANEY, R.:

Die Gefahren chirurgischer Ein-
griffe nach vorausgegangener
Therapie mit Kortisonen.
Chir.Prax. 1, 415 (1957)

SMITH, G.A.:

Activation of peptic ulcer during
pituitary adrenocorticotropic
hormon therapy.
J.Amer.med.Ass. 145, 474-477
(1951)

SPIRO, H.M., REIFENSTEIN,
R.W. und GRAY, S.J.:

The effect of adrenocorticotropic
hormone upon uropepsin excretion.
J.Lab.Clin.Med. 35, 899 (1950)

STELZNER, R.:

Die örtliche Infektionsdispositior
durch Adrenalin und Hydrokortison.
Langenb.Arch.klin.Chir. 299, 236
(1962)

Stoffwechselwirkungen der
Steroidhormone:

2. Symp.Dtsch.Ges.Endokrin,
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1955

STURM, jr. A.:

Das Verhalten der Katecholamine
bei Operationen mit Hilfe des
extrakorporalen Kreislaufs.
Klin.Wschr. 41, 988-995 (1963)

- SUTTON, R.D., BENEDEK, T.G.
and G.A. EDWARDS: Aseptic bone necrosis and corti-
costeroid therapy.
Arch.Int.Med. 112, 594-602 (1963)
- TASCON, F.J.F.,
D.M. NIETO, A. MACHO und
J. SILVELA Y BARCAIZTEGUI: Uropepsin und Uropepsinogen.
Spectrum, H. 5, Bd. 83 (1963)
- TEGNER, W.: Hazards of steroid treatment.
Brit.med.J. 1587 (1962)
- THALER, H.: Tödliche Fettembolie bei Corti-
sonfettleber.
Dtsch.med.Wschr. 87, 1207 (1962)
- UEHLINGER, E.: Hyperkalzämie-Syndrome.
Münch.med.Wschr. 106, 692-701
(1964)
- WAGNER, H.: Grundlagen und Grenzen für die
Cortisone bei Genitalentzündungen.
Med.Wschr. 13, 761 (1959)
- WEST, H.F. and
G.R. NEWNS: Some effects of long-continued
cortisone therapy in rheumatoid
arthritis.
Lancet 515 (1952)
- ZICHA, L., ENGELHARDT, M.
und W. HAAS: Der Steroidgehalt des Magensaftes
und seine Beeinflußbarkeit durch
Histamin und intravenöse Therapie
mit neueren Kortikoidderivaten.
Gastroenterologia, Suppl. ad Vol.
95, 363 (1961)

Lebenslauf

Am 22.2.1932 wurde ich als Sohn des Jakob Sattel und seiner Ehefrau Margaretha in Schifferstadt /Pfalz geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Schifferstadt wurde ich im Humanistischen Gymnasium, Ludwigs-hafen aufgenommen. Im Jahre 1952 machte ich das Abitur in Speyer.

Beginn des Medizinstudiums 1953 in Innsbruck, dort absolvierte ich 2 vorklinische Semester. Physikum in Mainz 1955. 1 Semester Montpellier in Frankreich. Das Staatsexamen erwarb ich 1958 an der Universität in Mainz.

Danach war ich für 1 Jahr als Praktikant am Pathologischen Institut der Universität, Mainz tätig. Bis 1961 Medizinalassistent am St. Hildegardis-Krankenhaus und St. Vincenz-Krankenhaus in Mainz. Vom 1. Juli 1961 bis 1. Juli 1964 arbeitete ich als wissenschaftlicher Assistent an der Chirurgischen Universitätsklinik, Mainz. Bis 30.12.1964 bin ich als Assistent an der chirurgischen Abteilung des St. Johannes-Hospitals, Duisburg-Hamborn beschäftigt.

Ab 1. Januar 1965 trete ich eine Stelle als wissenschaftlicher Assistent an der I. Chirurg. Universitäts-Klinik, Köln-Lindenthal an.



